



n. 8

Quaderni della Società Italiana di
MEDICINA
TROPICALE
e SALUTE GLOBALE

STRONGILOIDOSI: RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE CLINICA IN ITALIA



Edito a cura della
Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET)

ISBN 978-88-900025-5-7

Foto di copertina: Larva rabditiforme (in alto a sinistra), femmina adulta con uova e larva rabditiforme (in alto a destra), femmina adulta con uova (in basso). Per gentile concessione del Dr. Alberto Antonelli, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli studi di Firenze.



SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA TROPICALE E SALUTE GLOBALE (SIMET)

PRESIDENTE

GUIDO CALLERI (TORINO)

VICE PRESIDENTI

MARIA JOSÉ CALDÉS PINILLA (FIRENZE)

DANIELE DE MENEGHI (TORINO)

SEGRETARIO

LUIGI BERTINATO (ROMA)

CONSIGLIO DIRETTIVO

MARCO ALBONICO (TORINO), LUCIANO ATTARD (BOLOGNA), MARIA JOSÉ CALDÉS PINILLA (FIRENZE), SILVIO CALIGARIS (BRESCIA), GUIDO CALLERI (TORINO), SUSANNA CAPONE (BRESCIA), AGNESE COMELLI (MILANO), ANGELA CORPOLONGO (ROMA), GIUSI DE IACO (BARI), DANIELE DE MENEGHI (TORINO), GIULIA GARDINI (BOLZANO), FEDERICO GOBBI (NEGRAR), MICHELE SPINICCI (FIRENZE), LINA TOMASONI (BRESCIA), LORENZO ZAMMARCHI (FIRENZE)

© SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA TROPICALE E SALUTE GLOBALE (SIMET)

C/O DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ,
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. +39 06 49906102 - E MAIL: segreteria@simetweb.eu - www.SIMETWEB.EU/

COMPOSIZIONE E IMPAGINAZIONE: MARIA GRAZIA BEDETTI; ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
E-MAIL: MARIAGRAZIA.BEDETTI@ISS.IT

ISBN 978-88-900025-5-7

TIPOGRAFIA: DE VITTORIA SRL, VIA ALVARI, 36 - 00155 ROMA - 2023



PREFAZIONE

È proprio in concomitanza con la Giornata Mondiale delle Malattie Tropicali Neglette (NTDs), il 30 gennaio, che la SIMET si accinge a pubblicare i frutti di un lavoro, durato circa due anni, di raccolta delle indicazioni per la gestione in Italia della strongiloidosi e della schistosomiasi, malattie neglette ai tropici, ma anche nel nostro Paese: la prima endemica da secoli, ma negli ultimi decenni diventata più rara e quindi più sconosciuta, la seconda tra le più importanti e più frequenti malattie tropicali di importazione.

Molte sono le iniziative che si stanno celebrando nel mondo per rendere un po' meno dimenticate le NTDs, ma ancora oggi anche in Italia esistono grossi problemi nella loro gestione.

Infatti gli accertamenti diagnostici per queste malattie sono a loro volta negletti: sono eseguiti in pochi laboratori in centri specializzati, facilmente accessibili solo a parte dei medici che si occupano di patologia di origine tropicale. Sono invece più difficilmente accessibili alla maggior parte dei sanitari, quali medici di base, centri periferici, centri clinici del terzo settore e del privato.

Molti di questi test diagnostici (strongiloidosi, cisticercosi, dengue, chikungunya, malattia di Chagas ed altri) non sono neppure inclusi nel “tariffario delle prestazioni specialistiche” e quindi non sono richiedibili a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Tenendo conto che molte delle NTDs sono asintomatiche in una fase della loro storia naturale, sarebbe inoltre necessario uno screening degli individui a rischio. Proprio la schistosomiasi è un esempio classico, poiché è spesso asintomatica, ma se non identificata e trattata può nei tempi lunghi provocare complicazioni come neoplasie vescicali, idronefrosi, anemia, fibrosi epatica, ostruzione intestinale, per cui dovrebbe essere ricercata in tutti coloro che provengono o hanno visitato aree endemiche. Anche la strongiloidosi decorre spesso asintomatica, ma può provocare forme severe ed anche fatali, di tipo settico, in individui immunodepressi o sottoposti a trattamenti immunosoppressivi, per cui lo screening dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti a rischio.

Un secondo problema è la terapia. Oltre metà delle 20 NTDs sono malattie parassitarie, per le quali in Italia non è in commercio un farmaco utile.

Farmaci quali il praziquantel (farmaco di scelta nel trattamento della schistosomiasi), il benznidazolo, la dietilcarbamazina, l'eflornitina, la meglumina antimonioato, il melarsoprol, la miltefosina, la nitazoxanide, la primachina, la quinacrina, la suramina, il tiabendazolo, il triclabendazolo, pur inclusi nella lista dei “farmaci essenziali” dell'OMS, non sono in commercio né registrati in Italia. Possono essere acquistati all'estero e utilizzati fuori indicazione, ma i costi sono elevati e la complessità dell'importazione fa sì che sia alla portata solo di centri specializzati con un alto numero di pazienti. Inoltre il costo dei farmaci non è rimborsato dal SSN ma è a carico del cittadino: trattandosi di malattie assai spesso legate alla povertà, molti tra coloro che ne sono affetti non sono in grado di sostenere questi costi e la conseguenza è semplicemente che la cura non viene fatta. L'ivermectina, farmaco cardine del trattamento della strongiloidosi, è stata registrata in questo paese dopo lunga trattativa, ma non è rimborsata dal SSN (classe C), per cui è a carico del paziente, con identiche conseguenze.

In questo ambito sarebbe quindi necessario favorire la registrazione, l'importazione, e la distribuzione senza partecipazione alla spesa, di questi farmaci, che sono definiti orfani in quanto privi di spinte economiche alla commercializzazione.

Queste sostanziali impossibilità alla diagnosi ed alla cura rendono ancor più dimenticate queste malattie anche in Italia. Ne consegue una scarsa conoscenza da parte dei sanitari, nonostante l'incidenza ne sia in continuo aumento.

Di conseguenza il terzo problema su cui è necessario lavorare è la necessità di formazione specifica del personale sanitario sia territoriale che ospedaliero, e di informazione della popolazione appartenente ai gruppi a rischio.

La Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale si propone dunque come portavoce di esigenze cliniche che richiedono decisioni politiche:

- Inserire i test diagnostici per le NTDs nei tariffari regionali e promuovere campagne di screening in popolazioni a rischio
- Registrare e rendere commerciabili in Italia i farmaci “orfani”
- Realizzare iniziative formative e di ricerca in questo ambito, per rendere queste patologie meno sconosciute e dimenticate.

In questo ambito si inseriscono questi due impegnativi lavori che riempiono un pesante vuoto di indicazioni alla gestione della strongiloidosi e della schistosomiasi. A Giulia Gardini, ad Agnese Comelli, a Lorenzo Zammarchi e ai due gruppi di lavoro va il ringraziamento di tutti coloro che hanno o avranno a lavorare su queste patologie.

SIMET esprime un ringraziamento particolare all'immediato “Past President”, Prof. Alessandro Bartoloni, per aver dato un contributo fondamentale alla ideazione, creazione e al coordinamento dei gruppi di lavoro SIMET sulle NTDs e per aver pazientemente lavorato per far sì che le raccomandazioni fossero frutto di una condivisione multidisciplinare. Questo è stato possibile soltanto coinvolgendo esperti nazionali e internazionali di diversa formazione e rappresentanti di numerose società scientifiche che sono chiamate a svolgere un ruolo fondamentale nella corretta gestione clinica dei soggetti affetti da queste patologie.

PROF. GUIDO CALLERI

PRESIDENTE, SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA TROPICALE E SALUTE GLOBALE (SIMET)

NOTE METODOLOGICHE

La Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET) ha identificato tra i suoi membri un panel di esperti nella diagnosi e gestione clinica della strongiloidosi nei settori della parassitologia diagnostica, pediatria, sanità pubblica, medicina tropicale e malattie infettive.

Si sono costituiti dei sottogruppi, ciascuno responsabile dello sviluppo di raccomandazioni nelle categorie di diagnosi, trattamento, follow-up e problemi associati a popolazioni speciali.

Quesiti clinici appositamente formulati hanno orientato la ricerca bibliografica che si è avvalsa principalmente del motore di ricerca Medline (principalmente in lingua inglese) nel periodo 2019-2021.

Nella valutazione della qualità delle evidenze e nel proporre le raccomandazioni, il gruppo ha utilizzato uno schema della Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) modificando il grado di evidenza (tab. 1). L'opinione di esperti (grado di evidenza IV) poteva essere associata ad una forza di raccomandazione B, C o D.

Il gruppo ha tenuto diverse riunioni (la prima di persona e le successive da remoto) ed ha lavorato di concerto via email nel periodo 2019-2021. Tutti gli autori hanno partecipato alla stesura e revisione del documento, approvandone la versione finale.

Hanno inoltre contribuito alla realizzazione del documento altre società scientifiche italiane, elencate nel paragrafo successivo.

Queste linee di indirizzo nascono in due versioni, una più estesa comprensiva della sintesi delle informazioni contenute nelle fonti bibliografiche utilizzate e delle raccomandazioni degli autori, ed una più sintetica che contiene solamente le raccomandazioni degli autori sugli aspetti principali della gestione della strongiloidosi.

Una versione aggiornata del documento è prevista per gennaio 2026. Qualora si renda necessario un aggiornamento anticipato, ne verrà data idonea comunicazione sul sito della SIMET.

Tabella 1 - Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni.

Qualità dell'evidenza	Forza della raccomandazione
Ia: revisione sistematica o meta-analisi di studi randomizzati controllati.	A: fortemente raccomandato; buona evidenza.
Ib: almeno uno studio randomizzato controllato.	B: raccomandato; almeno evidenza debole.
IIa: almeno uno studio controllato ben disegnato senza randomizzazione.	C: nessuna raccomandazione a favore o contro. Il bilancio tra benefici e rischi non giustifica una raccomandazione.
IIb: almeno uno studio quasi-sperimentale ben disegnato, come uno studio di coorte.	D: raccomandazione contro. I rischi superano i benefici.
III: studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, studi di correlazione, studi caso-controllo, case series.	E: evidenza insufficiente per raccomandare a favore o contro. Benefici e rischi non possono essere determinati.
IV: opinione di esperti, casi clinici.	

COORDINATORI

Dott.ssa Giulia Gardini

PANEL SIMET

- Dott. **Zeno Bisoffi**, Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali e Microbiologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Verona
- Dott.ssa **Annarita Botta**, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze
- Dott.ssa **Dora Buonfrate**, Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali e Microbiologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Verona
- Dott.ssa **Nicoletta di Lauria**, SOD Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
- Dott. **Giovanni Gaiera**, UOC Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
- Dott.ssa **Giulia Gardini**, Università di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, UOC Malattie Infettive e Tropicali; Divisione di Malattie Infettive, Ospedale centrale di Bolzano
- Dott.ssa **Maria Letizia Giancola**, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani”, IRCCS, Roma
- Dott. **Maurizio Gulletta**, SSD Malattie Infettive ad Indirizzo Tropicale, ASST Spedali Civili di Brescia
- Dott.ssa **Natalia Gregori**, Università di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, UOC Malattie Infettive e Tropicali
- Dott.ssa **Valentina Dianora Mangano**, Dipartimento di Ricerca Traslationale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa
- Dott.ssa **Valentina Marchese**, ASST Spedali Civili di Brescia; Department of Infectious Diseases Epidemiology Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Germania
- Dott. **Marco Prato**, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona; Dipartimento di Ricerca Traslationale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa
- Dott.ssa **Marta Tilli**, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze
- Dott.ssa **Lina Rachele Tomasoni**, ASST Spedali Civili di Brescia, SSD Malattie Infettive ad Indirizzo Tropicale
- Prof. **Lorenzo Zammarchi**, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli studi di Firenze; SOD Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

CON IL CONTRIBUTO E LA REVISIONE

Società Scientifiche

- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Prof. **Spinello Antinori**, Prof. **Claudio Mastroianni** (Presidente)
- Comitato di studio della parassitologia (CoSP) dell’Associazione dei Microbiologi clinici Italiani (AMCLI), coordinatore Dott. **Annibale Raglio**
- Società Italiana di Parassitologia (SoIPa), Prof. **Fabrizio Bruschi** (Presidente), Dott. **Stefano D’Amelio**, Dott.ssa **Simonetta Mattiucci**
- Associazione Dermatologi Italiani (ADOI), Dott. **Cesare Massone**
- Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST), Dott. **Cesare Massone**
- Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP), Dott. **Guido Castelli Gattinara**, Dott.ssa **Elisabetta Venturini**
- Società Italiana di Pediatria (SIP), Prof.ssa **Luisa Galli**, Dott.ssa **Sara Sollai**
- Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE), Prof. **Andrea Galli**, Dott. **Gabriele Dragoni**
- Società di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia (SIICA), Prof. **Francesco Liotta**
- Società Italiana di Reumatologia (SIR), Prof. **Marco Matucci-Cerinic**, Prof. **Roberto Caporali**
- Società di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), Dott. **Claudio Cricelli** (Presidente)

Esperti

- Dott. **Antonio Montresor**, Department of Control of Neglected Tropical Diseases, World Health Organization, Ginevra, Svizzera
- Prof. **Paolo Antonio Grossi**, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi dell’Insubria

CON IL PATROCINIO DI

Italian Network for Neglected Tropical Diseases (IN-NTD)

Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (INMP)

Edito a cura della

Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET)

STRONGILOIDOSI: RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE CLINICA IN ITALIA

VERSIONE 1.0 - APRILE 2023

INTRODUZIONE	PAG. 1
RISORSE UTILI	PAG. 2
DEFINIZIONI	PAG. 5
SCREENING	PAG. 7
CHI SOTTOPORRE A SCREENING	PAG. 7
COME EFFETTUARE LO SCREENING	PAG. 8
DIAGNOSI	PAG. 9
CRITERIO EPIDEMIOLOGICO	PAG. 9
SINTOMATOLOGIA SUGGESTIVA/CARATTERISTICA	PAG. 10
ESAMI BIOUMORALI UTILI	PAG. 10
ESAMI PARASSITOLOGICI	PAG. 11
ESAMI MOLECOLARI	PAG. 11
ESAMI SIEROLOGICI	PAG. 12
TERAPIA	PAG. 14
CHI SOTTOPORRE A TRATTAMENTO	PAG. 14
IVERMECTINA	PAG. 14
SCHEMA TERAPEUTICO	PAG. 14
ALTRE VIE DI SOMMINISTRAZIONE DI IVM	PAG. 15
POPOLAZIONI SPECIALI	PAG. 15
REAZIONI AVVERSE PIÙ FREQUENTI	PAG. 16
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	PAG. 16
INTERAZIONI NON FARMACOLOGICHE	PAG. 16
CONTROINDICAZIONI	PAG. 17
PRECAUZIONI PRE-TRATTAMENTO	PAG. 17
RUOLO DELL'ALBENDAZOLO	PAG. 17
TRATTAMENTO EMPIRICO	PAG. 18
FOLLOW-UP	PAG. 21
SCHEMA DI FOLLOW-UP	PAG. 21
FALLIMENTO TERAPEUTICO	PAG. 22
CASI PARTICOLARI	PAG. 23
PARTICOLARITÀ: HTLV-1, HIV, COVID-19, LEBBRA, INFEZIONI INVASIVE DA BATTERI D'ORIGINE ENTERICA	PAG. 24
STRONGILOIDOSI E HTLV-1	PAG. 24
STRONGILOIDOSI E HIV	PAG. 24
STRONGILOIDOSI E COVID-19	PAG. 25
STRONGILOIDOSI E LEBBRA	PAG. 25
STRONGILOIDOSI E INFEZIONI INVASIVE DA BATTERI D'ORIGINE ENTERICA	PAG. 26
PREVENZIONE E SORVEGLIANZA	PAG. 27
BIBLIOGRAFIA	PAG. 29

INTRODUZIONE

Strongyloides stercoralis è un nematode ampiamente diffuso a livello mondiale (fig. 1).

Una recente revisione di letteratura ha stimato la prevalenza globale dell'infezione al 8.1% (95% CI: 4.2-12.4%) con 613.9 (95% CI: 313.1-910.1) milioni di persone infette (1). La prevalenza nelle aree tropicali e subtropicali può superare il 20%, mentre è meno nota la prevalenza in zone temperate come l'Europa mediterranea, compresa l'Italia, dove la maggior parte dei casi autoctoni è a carico di individui che hanno acquisito l'infezione nel periodo ante-bellico, mentre attualmente la trasmissione è rara (fig. 2). Uno studio multicentrico caso-controllo condotto in Italia nel 2013-2014 (2) ha stimato una prevalenza di infezione in italiani senza storia significativa di viaggi all'estero e nati prima del 1952 dell'8% in presenza di eosinofilia e dell'1% in assenza di eosinofilia. La difficoltà nel definire l'esatta prevalenza globale dell'infezione è dovuta principalmente al fatto che i metodi diagnostici comunemente impiegati per la diagnosi delle parassitosi intestinali sono dotati di scarsa sensibilità per *S. stercoralis*.

La trasmissione avviene tramite la penetrazione della cute integra da parte delle larve filariformi (L3), di solito camminando a piedi nudi in terreni contaminati da feci umane (fig. 3). La discussione sulla possibilità che esista un reservoir animale per *S. stercoralis* non è ancora del tutto risolta e ad oggi il cane risulta essere il maggiore indiziato (3, 4). Sebbene molto rari, sono stati segnalati anche casi a verosimile trasmissione sessuale (5).

I sintomi e segni, se presenti, sono spesso fluttuanti nel tempo. Gli apparati più comunemente coinvolti sono cute, apparato gastrointestinale e respiratorio, ma il soggetto immunocompromesso può invece andare incontro ad infezioni disseminate con elevata mortalità.

Più raramente la strongiloidosi può essere causata da altre specie di *Strongyloides* capaci di infettare l'uomo e i primati non umani: *S. fuelleborni* subsp. *kellyi*, responsabile di infezione nella popolazione infantile in Papua Nuova Guinea con supposta trasmissione verticale tramite l'allattamento, e *S. fuelleborni* subsp. *fuelleborni*, che infetta soprattutto i primati non umani dell'Africa sub-sahariana (6).

La potenziale lunga persistenza del parassita nell'ospite infettato (decenni), l'alta mortalità delle forme disseminate nei pazienti immunocompromessi, i flussi migratori e la crescente mobilità internazionale giustificano ampiamente la necessità di conferire nuova attenzione a questa infezione, attualmente annoverata nell'elenco delle patologie infettive neglette.

RISORSE UTILI

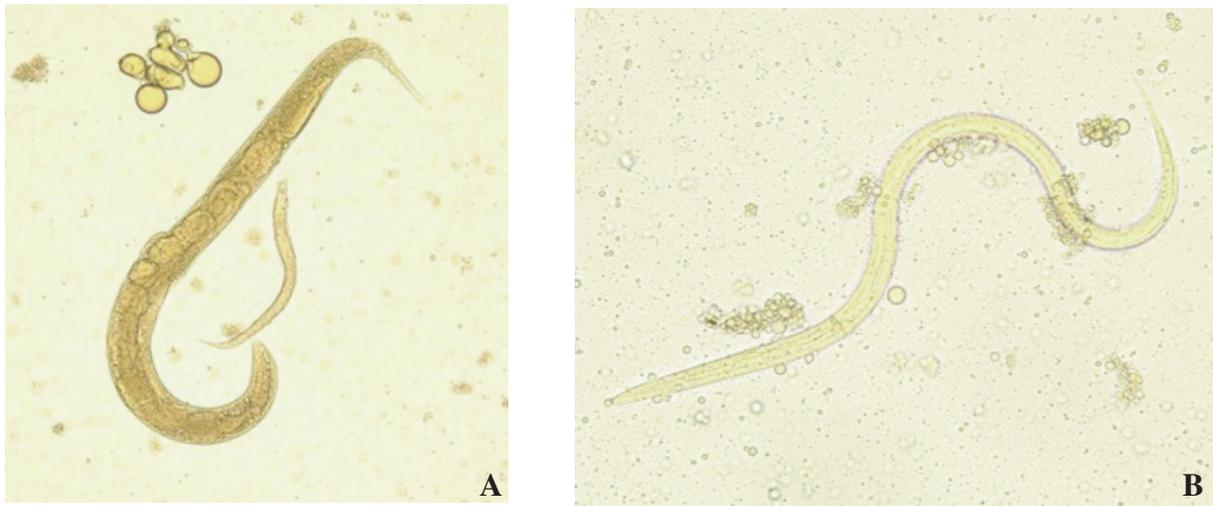


Figura 1 - A) Femmina adulta a vita libera (fino a 1 mm di lunghezza) con uova e larva rhabditiforme L1 (180-380 μ m di lunghezza); B) larva filariforme L3 (fino a 600 μ m di lunghezza).

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (7).

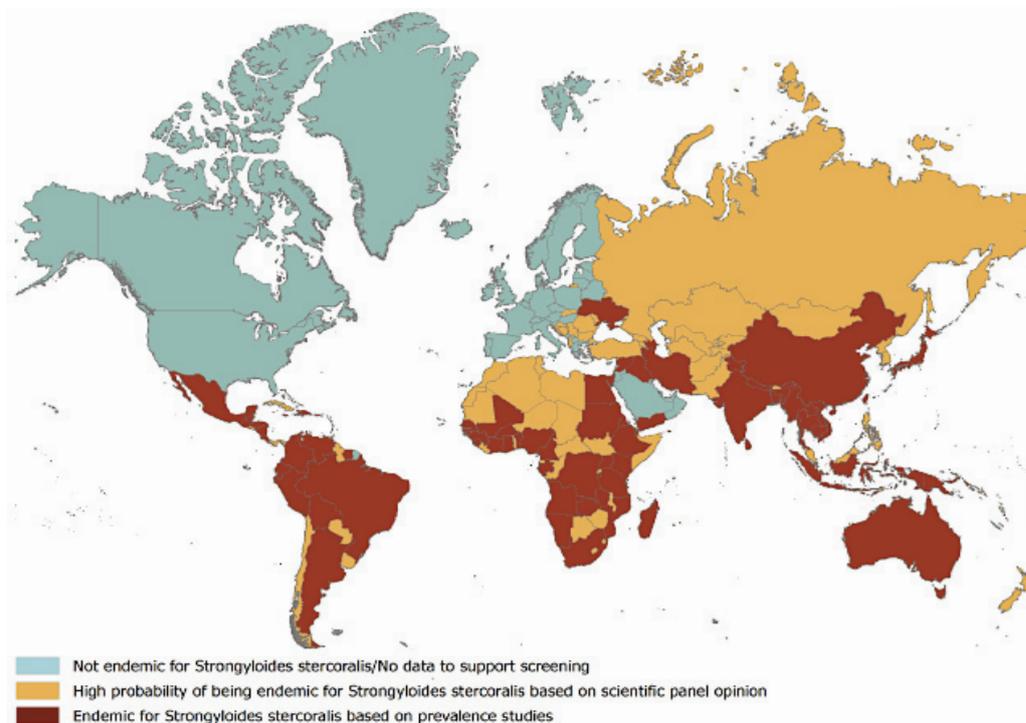


Figura 2 - Diffusione di *S. stercoralis*.

Fonte: European Centre for Disease Prevention and Control, “Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA” (8).

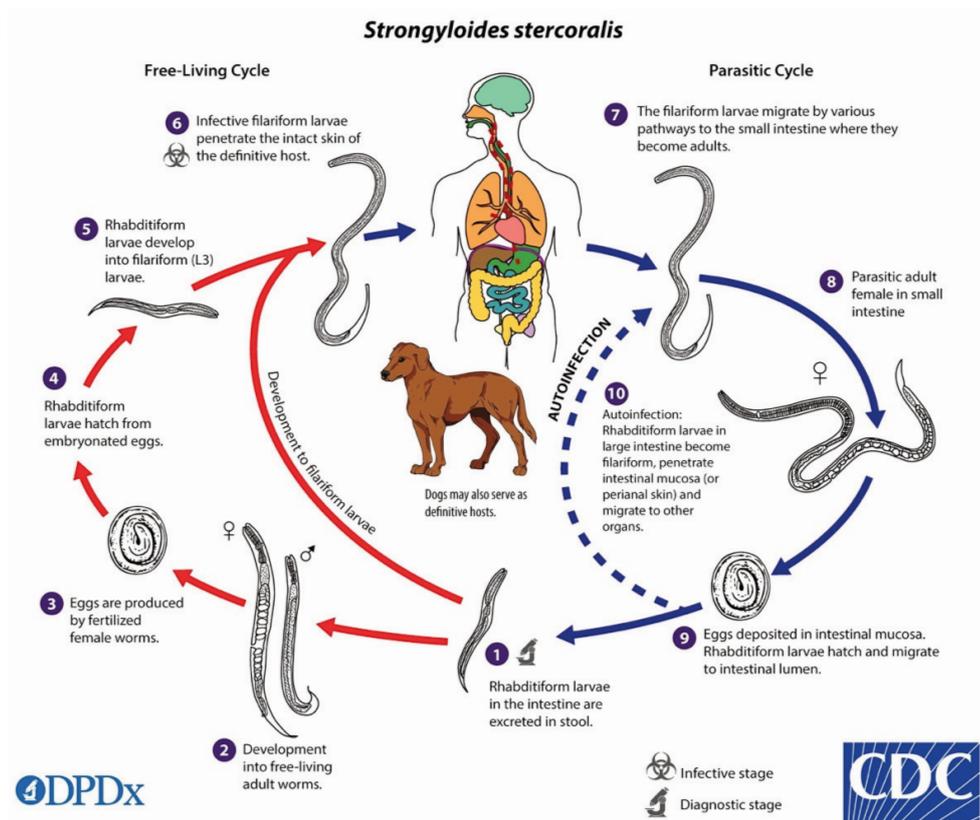


Figura 3 - Ciclo biologico di trasmissione di *S. stercoralis*.
 Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (7)



Figura 4 - Larva currens in regione sotto glutea.
 Fonte: Thomas Loescher and Gerd-Dieter Burchard. Tropenmedizin in Klinik und Praxis (9).

STRONGILOIDOSI: RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE CLINICA IN ITALIA

Tabella 2 - Elenco dei paesi secondo la prevalenza stimata di strongiloidosi e relativo rischio di contrarre l'infezione al 2017.

Fonte: Buonfrate et al. The global prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection (1); European Centre for Disease Prevention and Control, "Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA" (8)

Paesi ad alto rischio (prevalenza stimata $\geq 10\%$)				
Bangladesh	Ecuador	Haiti	Nigeria	Sri Lanka
Belize	El Salvador	Honduras	Panama	Sud Sudan
Benin	Etiopia	India	Papua Nuova Guinea	Suriname
Bhutan	Fiji	Indonesia	Perù	Tanzania
Bolivia	Filippine	Jamaica	Repubblica Centro Africana	Thailandia
Brasile	Gabon	Laos	Repubblica Democratica del Congo	Togo
Brunei Darussalam	Georgia	Liberia	Repubblica Dominicana	Uganda
Burundi	Ghana	Madagascar	Santa Lucia	Venezuela
Cambogia	Grenada	Malawi	Ruanda	Vietnam
Camerun	Guatemala	Malesia	Repubblica di Trinidad e Tobago	Zambia
Cile	Guinea-Bissau	Mauritius	San Vincenzo e Grenadine	
Colombia	Guinea Conakry	Mozambico	São Tomé e Príncipe	
Costa d'Avorio	Guinea Equatoriale	Myanmar (Birmania)	Seychelles	
Costa Rica	Guyana	Nepal	Sierra Leone	
Dominica	Guyana francese	Nicaragua	Isole Salomone	
Paesi a rischio moderato (prevalenza stimata ≥ 5 ma $< 10\%$)				
Afghanistan	Ciad	Lettonia	Paraguay	Tagikistan
Albania	Cina	Lesotho	Penisola balcanica	Tonga
Angola	Comore	Libano	Polonia	Tunisia
Antigua e Barbuda	Congo	Lituania	Porto Rico	Turchia
Argentina	Corea	Macedonia del Nord	Romania	Ucraina
Armenia	Croazia	Mali	Sahara occidentale	Uruguay
Azerbaigian	Cuba	Marocco	Samoa	Yemen
Bahamas	Eritrea	Mauritania	Senegal	Zimbabwe
Barbados	eSwatini (Swaziland)	Messico	Singapore	
Bielorussia	Gambia	Micronesia	Siria	
Bosnia ed Erzegovina	Gibuti	Moldavia	Slovacchia	
Botswana	Iraq	Namibia	Slovenia	
Bulgaria	Kenya	Niger	Somalia	
Burkina Faso	Kiribati	Nuova Zelanda	Sud Africa	
Capo Verde	Kirghizistan	Pakistan	Sudan	
Paesi a basso rischio (prevalenza stimata $< 5\%$)				
Alaska	Egitto	Italia	Nuova Zelanda	Svizzera
Algeria	Estonia	Iran	Oman	Turkmenistan
Arabia Saudita	Germania	Kuwait	Paesi Bassi	Ungheria
Australia	Giappone	Libia	Portogallo	Uzbekistan
Austria	Giordania	Maldive	Repubblica Ceca	Vanuatu
Bahrain	Grecia	Malta	Russia	
Belgio	Francia	Mongolia	Spagna	
Cipro	Israele	Kazakistan	Stati Uniti d'America	
Paesi a rischio nullo				
Antartico	Emirati Arabi Uniti	Irlanda	Lussemburgo	Qatar
Canada	Finlandia	Islanda	Norvegia	Svezia
Danimarca	Inghilterra	Isole Vergini	Nuova Caledonia	

DEFINIZIONI

STRONGILOIDOSI ACUTA

Con il termine strongiloidosi acuta si intendono le manifestazioni cliniche che possono insorgere durante il percorso di migrazione larvale dal sito della penetrazione cutanea al piccolo intestino (10, 11). I sintomi compaiono subito dopo l'esposizione e possono durare alcune settimane (12). Può essere caratterizzata da una o più delle seguenti condizioni:

- Irritazione al sito di penetrazione cutanea della larva, associata ad edema localizzato o orticaria.
- Entro una settimana dall'infezione, durante la prima fase di invasione polmonare, si può osservare un quadro tipo "sindrome di Loeffler".
- Circa 2 settimane dopo l'infezione, in seguito all'instaurarsi dell'infezione nel piccolo intestino, possono verificarsi disturbi gastrointestinali (diarrea, stipsi, dolore addominale, anoressia).
- Raramente, nel setting dell'autoinfezione, può osservarsi la cosiddetta *larva currens* ("running larva", patognomica della strongiloidosi), ovvero una eruzione serpiginosa, pruriginosa, rapidamente migrante (1 cm/ora), recidivante, su cute eritematosa (orticarioide) o di colore normale, più spesso localizzata a livello della cute perineale o dell'addome inferiore, più frequentemente osservata nella fase cronica di infezione (13) (fig. 4).

STRONGILOIDOSI CRONICA

Con il termine strongiloidosi cronica si intende lo stadio di infezione che segue l'arrivo della larva al piccolo intestino (10). Può decorrere asintomatica per anni, soprattutto nell'individuo immunocompetente (10). I sintomi, quando presenti, sono spesso fluttuanti (14). I soggetti sintomatici presentano, in ordine di frequenza (10, 11, 15):

- Manifestazioni a carico della cute: *larva currens*, prurito localizzato alle lesioni migranti o diffuso, eruzioni papulose o orticaria, angioedema (16).
- Manifestazioni intestinali: diarrea ricorrente, stipsi, addominalgie, pseudo-appendiciti, borborigmi, dimagrimento e malassorbimento.
- Manifestazioni respiratorie: tosse secca ricorrente, irritazione faringea, crisi asmatiche (in probabile relazione ai successivi passaggi larvali nei polmoni) che possono peggiorare paradossalmente con l'uso di corticosteroidi (17, 18).

Manifestazioni inusuali includono sanguinamento gastroenterico, sub-occlusione duodenale, ascite, lesioni epatiche, sindrome nefrosica, artrite reattiva (10, 11).

IPERINFESTAZIONE O IPERINFEZIONE

Con il termine iperinfestazione si intende una sindrome da accelerata proliferazione del parassita, senza che si verifichi l'invasione di distretti al di fuori del normale ciclo biologico (cute, albero respiratorio e apparato gastrointestinale): segni e sintomi sono riferibili ad una aumentata migrazione larvale negli organi normalmente coinvolti nel ciclo di autoinfezione (10, 11). Possono verificarsi sepsi da batteri enterici dovute a possibili ulcere gastroenteriche causate dal parassita o alla dislocazione di batteri intestinali secondaria alla migrazione delle larve di *Strongyloides* nell'organismo (11, 19). Il riscontro di larve nelle feci e/o nell'espettorato è caratteristico di questa fase (12). Si manifesta più frequentemente in presenza di alterazioni a carico del sistema immunitario (es. utilizzo sistemico di corticosteroidi, infezione da HTLV-1, malattie ematologiche, terapia immunosoppressiva per trapianto) (11, 14, 15). Casi di iperinfestazione sono stati descritti in corso di terapia con farmaci anti-TNF alfa (es. etanercept, infliximab, adalimumab), anche in assenza di concomitante terapia steroidea (20). Un caso è stato descritto in corso di abatacept, biologico non-TNF, ma il paziente assumeva anche steroide sistemico (21). Methotrexate, soprattutto se associato a steroide, sembra anche aumentare il rischio di strongiloidosi complicata (22). Omalizumab, agente anti-IgE, e agenti anti IL-5 (es. mepolizumab, reslizumab, benralizumab) non sembrano al momento correlarsi ad un rischio aumentato di forme complicate (23). Mancano dati riguardo dupilumab, agente anti IL-4 e IL-13. AIFA raccomanda comunque la ricerca attiva e il trattamento di eventuali elmintiasi prima di iniziare farmaci che interferiscono con la risposta Th2, anche considerando che i pazienti con note elmintiasi sono stati esclusi dagli studi clinici di questi farmaci (24-28). Talora può rappresentare lo stato prodromico della forma disseminata. Se non trattata, la mortalità può raggiungere il 60% (10, 15).

STRONGILOIDOSI DISSEMINATA

Nella forma disseminata si verifica l'invasione larvale potenzialmente di qualsiasi organo o tessuto al di fuori del ciclo di autoinfezione, cioè la migrazione larvale al di fuori di polmoni e tratto gastrointestinale (10, 11). La strongiloidosi disseminata si manifesta in pazienti immunodepressi per varie cause come malattie e/o trattamenti

(es. utilizzo sistemico di corticosteroidi, infezione da HTLV-1, malattie ematologiche, terapia immunosoppressiva per trapianto) (14, 15). I segni e sintomi sono correlati all'invasione diretta larvale degli organi e tessuti, dal loro aumentato numero che può causare ostruzione e/o disfunzione del sito dove vengono a trovarsi (11, 19). In tali circostanze possono instaurarsi sepsi e infezioni extra-intestinali da batteri d'origine enterica (i batteri enterici raggiungono il circolo sanguigno trasportati dalle larve che oltrepassano la barriera intestinale e/o tramite ulcere intestinali indotte dal parassita) (10, 12, 14, 15, 19). Di solito, nella forma disseminata la conta degli eosinofili è normale mentre può essere presente leucocitosi neutrofila, soprattutto in presenza di sepsi batterica (11, 18). Se non trattata, la mortalità della strongiloidosi disseminata si avvicina al 100% (10).

STRONGILOIDOSI PROBABILE

L'infezione acuta o cronica da *S. stercoralis* si definisce probabile in caso di sierologia positiva, ma metodiche di ricerca diretta del parassita (esame diretto delle feci, colturale, PCR) negative o non eseguite (15). Titoli anticorpali più elevati hanno un maggior valore diagnostico.

STRONGILOIDOSI ACCERTATA

L'infezione acuta o cronica da *S. stercoralis* si definisce accertata in caso di risultato positivo con almeno 1 metodo diretto (esame diretto delle feci, colturale, PCR) (15).

RISPOSTA ADEGUATA ALLA TERAPIA

In caso di strongiloidosi probabile, per risposta adeguata alla terapia si intende (14, 15, 29-31) la risoluzione completa della sintomatologia associata a tutti i seguenti criteri:

- a) significativa riduzione della conta degli eosinofili periferici, se alterata prima della terapia, ad 1 mese dal termine del trattamento e normalizzazione a 6 mesi;
- b) significativa riduzione (riduzione di 2 titoli con metodica d'immunofluorescenza indiretta (IFAT) o dimezzamento dell'index se ELISA) o negativizzazione del titolo anticorpale sierologico entro 6-12 mesi dal termine della terapia.

In caso di strongiloidosi accertata, per risposta adeguata alla terapia si intende (13-15, 18, 29-31) la risoluzione completa della sintomatologia associata a tutti i seguenti criteri:

- a) significativa riduzione della conta degli eosinofili periferici, se alterata prima della terapia, ad 1 mese dal termine del trattamento e normalizzazione a 6 mesi;
- b) significativa riduzione (riduzione di 2 titoli con metodica IFAT o dimezzamento dell'index se ELISA) o negativizzazione del titolo anticorpale sierologico entro 6-12 mesi dal termine della terapia;
- c) negativizzazione dei test parassitologici su feci (coltura su Agar o PCR), se positivi prima della terapia, eseguiti ad 1 mese dal termine del trattamento o prima in caso di iperinfestazione o infezione disseminata (vedi capitolo TERAPIA).

TRATTAMENTO ADEGUATO

Paziente con diagnosi di strongiloidosi (probabile o accertata) sottoposto ai regimi di trattamento attualmente raccomandati dalle linee guida internazionali (vedi capitolo TERAPIA).

SCREENING

CHI SOTTOPORRE A SCREENING

Pazienti immunocompetenti e non candidati ad immunodepressione

Recenti linee guida (LG) italiane (32), europee (8), canadesi (33) e australiane (34) raccomandano lo screening sierologico in migranti provenienti da aree endemiche per strongiloidosi. Tale indicazione è supportata da recenti studi: una revisione sistematica della letteratura (35) e uno studio di natura economica che ha identificato come costo-efficace, nel setting italiano, l'esecuzione di screening per strongiloidosi in migranti provenienti dall'Africa sub-sahariana (36). Le LG statunitensi consigliano l'esecuzione di routine di un trattamento con ivermectina prima della migrazione, raccomandando, nei soggetti che non abbiano ricevuto alcun trattamento nel paese di origine, il trattamento presuntivo o l'esecuzione di screening sierologico (37). Un tale approccio, supportato nel setting statunitense da due studi di costo-efficacia (38, 39), non appare applicabile al contesto italiano ed europeo, dove una significativa parte dell'immigrazione non è soggetta a controlli pre-partenza da parte del paese di destinazione. Vi sono differenze, anche significative, fra le diverse LG nella definizione di aree ad alta endemia. Le LG europee suggeriscono di eseguire lo screening nei soggetti provenienti da Asia, Africa, Medio Oriente, Oceania e America Latina (8), quelle statunitensi nei soggetti provenienti da Asia, Africa, Medio Oriente, America Latina e Caraibi (37). Le LG italiane suggeriscono lo screening nei migranti provenienti da Sud Est Asiatico, Africa ed America Latina (32). Le raccomandazioni canadesi suggeriscono lo screening nei migranti provenienti da sud-est asiatico e Africa sub-sahariana (33); le raccomandazioni australiane lo consigliano nei migranti provenienti dalle regioni sopracitate e dal Medio Oriente (34). Tutte le LG citate concordano nel suggerire di eseguire lo screening in tempi brevi dopo l'arrivo nel paese di destinazione (8, 32, 34, 37). Le LG canadesi pongono come limite massimo per l'esecuzione dello screening i 5 anni successivi all'arrivo (33). Lo screening è raccomandato da alcune linee guida anche in viaggiatori asintomatici che abbiano soggiornato in aree rurali di paesi endemici per più di un anno (40).

Pazienti immunodepressi o candidati a trattamento immunosoppressivo

In considerazione del rischio di sviluppare l'autoinfestazione e la forma disseminata di strongiloidosi nel caso di immunodepressione, lo screening viene raccomandato in pazienti candidati a trattamento immunosoppressivo (40-42), con infezione da HTLV-1 (41, 42) e da HIV (40), in trattamento con corticosteroidi (40, 41), con neoplasie ematologiche (40, 41), candidati al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (40, 43, 44), e nei donatori e riceventi di trapianto di organo solido (40, 45, 46), che abbiano vissuto/viaggiato anche per brevi periodi in aree a rischio moderato-alto e soggetti nati prima del 1952 in paesi a basso rischio (tab. 2). Le raccomandazioni canadesi "CATMAT statement on disseminated strongyloidiasis: prevention, assessment and management guidelines" suggeriscono lo screening nei pazienti candidati a trattamento immunosoppressivo e/o con infezione da HTLV-1 e/o in trattamento con corticosteroidi e/o con neoplasie ematologiche che abbiano vissuto/viaggiato anche in paesi considerati a basso rischio di esposizione, paesi mediterranei compresi (41). Le raccomandazioni "Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries" suggeriscono lo screening in pazienti immunocompromessi o candidati all'immunosoppressione, a rischio di esposizione elevato o intermedio; nel rischio intermedio sono inseriti anziani residenti in zone in cui c'è stata trasmissione nel passato, inclusa l'Italia settentrionale e la regione di Valencia in Spagna (40). In una popolazione di italiani residenti nel Nord Italia e nati prima del 1952, Buonfrate et al. hanno riscontrato una prevalenza di strongiloidosi dell'1% in soggetti asintomatici, dell'8% in soggetti con eosinofilia (2). Uno studio longitudinale condotto nella Repubblica di San Marino (47) supporta l'evidenza che soggetti anziani provenienti da aree d'Italia diverse dalle regioni settentrionali possano essere affetti da strongiloidosi, e vi sono evidenze che in altre zone d'Europa la popolazione, soprattutto anziana, possa essere considerata a rischio (48-50), soprattutto se con storia di deambulazione a piedi nudi in aree agricole durante l'infanzia. Hayes e colleghi raccomandano lo screening anche nei candidati donatori di organo solido che presentino fattori di rischio epidemiologici (provenienti o con storia di soggiorno per più di 1 anno in aree a rischio moderato-alto) (51, 52).

RACCOMANDAZIONI**Chi sottoporre a screening**

- Considerare lo screening nei soggetti immunocompetenti nati o vissuti per almeno un periodo cumulativo di un anno in paesi a rischio moderato-alto (tab. 2). (Grado di evidenza: III; grado di raccomandazione C)
- Lo screening è raccomandato nei soggetti immunodepressi o candidati a trattamento immunosoppressivo o candidati donatori (viventi e deceduti) di organo solido, che abbiano vissuto/viaggiato in paesi a rischio moderato-alto o nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo (tab. 2). (Grado di evidenza: Ia; grado di raccomandazione: B)

COME EFFETTUARE LO SCREENING

La diagnosi di strongiloidosi può avvalersi di varie tecniche parassitologiche (vedi capitolo DIAGNOSI). Ai fini di screening nel soggetto immunocompetente rimane consigliato da linee guida nazionali e internazionali l'utilizzo di tecniche sierologiche, che presentano una maggiore sensibilità (8, 32-34, 37, 43). L'utilizzo di tali metodiche è supportato da una recente revisione sistematica (35), ed è risultato costo-efficace in migranti provenienti dall'Africa sub-sahariana nel contesto italiano (36).

In particolari popolazioni di pazienti, le attuali LG e raccomandazioni forniscono indicazioni diverse. La sierologia è raccomandata come screening nei candidati al trapianto di cellule staminali emopoietiche (43, 44). Il documento "ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors)" suggerisce di utilizzare una associazione fra sierologia e metodi parassitologici diretti (coprocoltura su piastra Koga agar o concentrazione di Baermann o PCR) per eseguire lo screening in pazienti candidati a trattamento con Omalizumab (42). La stessa indicazione è contenuta nel documento "CATMAT statement on disseminated strongyloidiasis: prevention, assessment and management guidelines" per lo screening in pazienti asintomatici o con eosinofilia in trattamento immunosoppressivo, corticosteroideo, con neoplasie ematologiche o infezione da HTLV-1 (41) e nelle linee guida "Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries" per lo screening di pazienti immunocompromessi o candidati all'immunosoppressione (40). Questo in ragione dei falsi negativi della sierologia che potrebbero presentarsi per lo stato d' immunosoppressione stesso (40, 41, 53, 54). Per i soggetti ad alto rischio, come ad esempio i candidati a trapianto di cellule staminali emopoietiche con eosinofilia inspiegata e storia di permanenza o viaggio in paesi ad alto rischio, viene suggerito il trattamento presuntivo anche in presenza di sierologia e test parassitologici su feci negativi (43, 44). La sierologia è suggerita come screening nel donatore cadavere nel trapianto di organo solido (19, 45, 46). Le LG "Intestinal parasites including *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Giardia*, and *Microsporidia*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides*, *Schistosoma* and *Echinococcus*: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice" suggeriscono lo screening nel donatore vivente e nel ricevente, senza specificare se con metodi sierologici o parassitologici. Le LG statunitensi "Parasitic Infections in Solid Organ Transplantation" suggeriscono una combinazione di sierologia e metodi parassitologici diretti (colturale o PCR) per lo screening del ricevente e del donatore vivente (46). La positività per *S. stercoralis* del ricevente o del donatore non rappresenta una controindicazione al trapianto, ma è imperativo il trattamento pre (se possibile) o post-trapianto (19, 45, 46).

RACCOMANDAZIONI**Come effettuare lo screening**

- Nel soggetto immunocompetente i metodi sierologici presentano alta sensibilità e sono raccomandati a scopo di screening. (Grado di evidenza: Ia; grado di raccomandazione: B)
- Nei soggetti immunodepressi una sierologia negativa non esclude la possibilità d'infezione. In questi pazienti è raccomandato quindi l'utilizzo combinato di sierologia e test parassitologici su feci (coltura, metodo di Baermann o PCR). (Grado di evidenza: III; grado di raccomandazione: B)

DIAGNOSI

CRITERIO EPIDEMIOLOGICO

Distribuzione geografica

S. stercoralis presenta diffusione endemica nelle regioni tropicali e subtropicali del pianeta, tra cui sud-est asiatico, America Latina, Africa sub-sahariana, e alcune aree sud-orientali degli Stati Uniti; presenta inoltre diffusione con bassi livelli di endemia in alcune aree temperate, quali sud Europa e nord America (tab. 2). Nelle aree tropicali e subtropicali viene riportata una prevalenza compresa tra il 10 e il 40%: tuttavia tali dati sono inficiati da una probabile sottostima, principalmente dovuta alle caratteristiche cliniche dell'infezione, che decorre spesso asintomatica o pauci-sintomatica, e alla limitata accuratezza dei metodi diagnostici a disposizione. Studi di prevalenza nei migranti trasferiti in area non endemica hanno rilevato in tali popolazioni tassi di infezione fino al 75% con variazioni in base al paese di provenienza (55).

In alcuni paesi in aree temperate, tra cui l'Europa, in passato la parassitosi era endemica per cui, considerato il particolare ciclo vitale, soggetti anziani originari di alcune aree, soprattutto se dediti in passato ad attività agricole, possono tuttora essere infetti.

Da uno studio di prevalenza effettuato in 6 province di 3 regioni del nord Italia (2) un'infezione da *S. stercoralis* è stata diagnosticata in soggetti italiani nati prima del 1952, rispettivamente nell'8% dei soggetti con eosinofilia e nel 1% dei soggetti in assenza di eosinofilia.

Una recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che casi sporadici di trasmissione autoctona in Europa continuano ad essere descritti anche in giovani: in particolare sono stati descritti sette casi autoctoni in soggetti nati dopo il 1970 acquisiti rispettivamente in Spagna (due casi), Turchia (due casi), Francia, Italia e Romania (un caso ciascuno) (3).

Fattori di esposizione/attività a rischio

La revisione di Schär e colleghi (56) identifica quali condizioni a rischio per l'acquisizione dell'infezione da *S. stercoralis* nel sud-est asiatico il mancato utilizzo di una toilette per defecare (la sua presenza è fattore protettivo con OR: 0.6, 95% CI: 0.4-0.8, $p=0.001$), l'abitudine a camminare a piedi scalzi (OR 2.5, 95% CI = 1.03-6.08, $p<0.001$), la residenza in zona rurale (prevalenza dell'infezione di 28.1% vs 13.8% nei bambini rispettivamente che abitano in zona rurale rispetto ai coetanei di zona urbana; $p<0.05$). Sempre in questo studio, soldati, prigionieri di guerra e rifugiati sono identificati come categorie a rischio in relazione alle scadenti condizioni igienico-sanitarie a cui sono sottoposti. Il genere maschile rappresenta un fattore di rischio (OR: 1.7, 95% CI: 1.4-2.0, $p<0.001$), verosimilmente in relazione alla maggior esposizione occupazionale.

Lo studio di Al-Mekhlafi e colleghi (57) identifica fattori di rischio simili per i bambini della Malesia, in particolare la defecazione all'aperto (OR 2.58, CI 95%: 1.64-4.50, $p<0.001$), l'assenza di servizi igienici in casa (OR 1.83, CI 95% 1.32-2.53, $p<0.001$), l'utilizzo di fonti d'acqua non potabili (OR 1.69, CI 95%: 1.22-2.33, $p=0.001$), il mancato utilizzo di calzature all'aperto (OR 2.03, CI 95%: 1.47-2.80, $p<0.001$), la mancata abitudine a lavarsi le mani dopo aver defecato (OR 1.50, CI 95%: 1.06-2.09, $p=0.020$), il genere maschile (OR 1.58, CI 95%: 1.14-2.18, $p=0.005$).

Altri studi confermano questi dati (58-60). Anche se rari, sono stati descritti alcuni casi a possibile trasmissione sessuale, in particolare tra omosessuali maschi (5, 61).

Comorbidità

La revisione di letteratura di Schär e colleghi (55) ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra strongiloidosi e sia l'abuso alcolico (OR 6.69, 95% CI: 1.47-33.8) che l'infezione da HIV (OR 2.17, 95% CI: 1.18-4.01). È stato ipotizzato che l'alcool favorisca la sopravvivenza delle larve nel piccolo intestino modulando la risposta immunitaria dell'ospite.

L'infezione da HTLV-1 presenta un rischio aumentato per questa elmintiasi, ma senza raggiungere significatività statistica (OR: 2.48, 95% CI: 0.70-9.03).

Altre condizioni correlate alla strongiloidosi sono patologie che si accompagnano ad immunosoppressione, la terapia antirigetto dei trapianti, l'assunzione di farmaci immunosoppressivi e la patologia neoplastica. Per queste categorie, i lavori citati nella revisione di F. Schär e colleghi sono studi caso-controllo, pertanto l'associazione non sembra essere influenzata dal bias diagnostico (ricerca più frequente della strongiloidosi nell'immunocompromesso o candidato/ricevente trapianto in considerazione del rischio di iperinfestazione/disseminazione).

Mendonca e colleghi (62) hanno riportato una maggiore prevalenza di strongiloidosi (diagnosi eseguita con metodiche sierologiche e metodo Baermann/Hoffmann su 3 campioni di feci per ciascun paziente) nella corte di

pazienti diabetici rispetto ad una coorte di controllo senza diabete (OR 3.9, CI 1.6-15.9, $p < 0.05$). Si può ipotizzare che il diabete riduca l'eliminazione del parassita alterando il sistema immunitario dell'ospite.

SINTOMATOLOGIA SUGGERITIVA/CARATTERISTICA

Frequente è il decorso asintomatico associato a riscontro di eosinofilia.

I casi sintomatici presentano diverse manifestazioni cliniche in base alla forma:

- Infestazione acuta:
 1. Irritazione al sito di penetrazione cutanea della larva, associata ad edema localizzato o orticaria;
 2. entro una settimana dall'infezione, durante la prima fase di invasione polmonare, si può osservare un quadro tipo "sindrome di Loeffler";
 3. circa 2 settimane dopo l'infezione, in seguito all'instaurarsi dell'infezione nel piccolo intestino, possono verificarsi disturbi gastrointestinali (diarrea, stipsi, dolore addominale, anoressia).

- Infestazione cronica:

I sintomi e segni sono spesso fluttuanti nel tempo. Gli apparati più comunemente coinvolti sono cute, apparato gastrointestinale e respiratorio (tab. 3). In particolare:

1. Sintomi gastrointestinali (addominalgie, pseudo-appendiciti, diarrea ricorrente, dimagrimento, malassorbimento) (8.4% coorte REDIVI (63), 32% coorte londinese (64));
 2. manifestazioni cutanee (*larva currens* definita come eruzione serpiginosa, pruriginosa, rapidamente migrante (1 cm/ora), recidivante, su cute eritematosa (orticarioide) o di colore normale, più spesso localizzata a livello della cute perineale o dell'addome inferiore, prurito localizzato alle lesioni migranti o diffuso, eruzioni papulose o orticarioidi) (8.4% coorte REDIVI (63), 6.3% coorte londinese (64));
 3. febbre (2.7% coorte REDIVI (63));
 4. sintomi respiratori (tosse secca ricorrente, crisi asmatiche) (0.7% coorte REDIVI (63), 3.7% coorte londinese (64));
 5. manifestazioni osteo-muscolari (0.6% coorte REDIVI (63));
 6. sintomi cardiovascolari (0.6% coorte REDIVI (63));
 7. linfadenopatie (0.3% coorte REDIVI (63));
- Iperinfestazione (0.4% coorte REDIVI (63)) e forma disseminata: sanguinamento gastrointestinale e distress respiratorio, peritoniti, polmoniti, sepsi, meningoencefaliti, porpora in particolare periombelicale/addominale (le larve migrano nel derma attraverso la parete dei vasi, provocando stravasamento di globuli rossi) (65).

Tabella 3 - Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* in northern Italy: results of a multicentre case-control study (2).

Segni e sintomi	Numero di italiani (%) n=43	Numero di immigrati (%) n=11	Numero totale (%) n=54
Prurito	23 (53.5)	4 (36.4)	27 (50)
Rash cutaneo	13 (30.2)	2 (18.2)	15 (27.8)
Sintomi respiratori	16 (37.2)	3 (27.3)	19 (35.2)
Dolore addominale	9 (20.9)	1 (9.1)	10 (18.5)
Diarrea	1 (2.3)	2 (18.2)	3 (5.6)

ESAMI BIOUMORALI UTILI

L'eosinofilia è definita come numero di eosinofili $\geq 0.50 \times 10^9$ cellule/L e classificata in lieve: $< 1.0 \times 10^9$ cellule/L, moderata $1.0-3.0 \times 10^9$ cellule/L, grave $> 3.0 \times 10^9$ cellule/L.

Essa è il fattore maggiormente correlato alla diagnosi definitiva di strongiloidosi (OR 3.83, 95% CI 2.09-7.04, presente nel 82.2% dei pazienti al momento della diagnosi nella coorte REDIVI (63); 76.6% nella coorte londinese [51]; OR 8.18, 95% CI: 4.53-14.76, $p < 0.001$ nei soggetti italiani e OR: 9.62, 95% CI: 2.85-32.41, $p < 0.001$ nei migranti nella coorte nord Italia (2)) (66).

Nella forma disseminata e da iperinfestazione l'eosinofilia è spesso assente.

L'eosinofilia potrebbe essere correlata anche a infezioni parassitarie concomitanti in particolare nella popolazione dei migranti.

I livelli di IgE totali possono essere variabili.

Per quanto riguarda la risposta immunitaria dell'ospite al parassita si rimanda a Korenaga e Bruschi, 2021 (67).

ESAMI PARASSITOLOGICI

La diagnosi diretta di strongiloidosi si basa sulla ricerca e sull'identificazione delle larve rhabditiformi L1 (o talvolta filariformi L3) di *S. stercoralis* nelle feci di individui infetti. Normalmente la schiusa delle uova, deposte da femmine adulte partenogenetiche, avviene durante il transito intestinale: pertanto il loro ritrovamento nelle feci è del tutto occasionale (o associato a rapido transito intestinale). Larve rhabditiformi di *S. stercoralis* sono presenti nelle feci in quantità variabili, per cui la probabilità di diagnosticare l'infezione è direttamente proporzionale alla quantità di feci esaminate: per questo motivo risulta fondamentale concentrare il campione fecale attraverso specifiche metodiche. I CDC hanno dimostrato che è necessario eseguire l'esame microscopico dopo concentrazione di 7 campioni di feci per ottenere una sensibilità del 100% (68, 69).

Ricerca microscopica con concentrazione formolo-etere (metodo Allen & Ridley)

Il campione viene trattato con formaldeide che fissa e preserva gli eventuali parassiti presenti, i residui grossolani sono rimossi tramite filtrazione, mentre la porzione lipidica viene estratta attraverso trattamento con etere. In seguito a centrifugazione e a separazione delle fasi, è possibile osservare al microscopio il sedimento. Il riconoscimento delle larve si basa sull'identificazione dei caratteri morfologici distintivi delle larve rhabditiformi di *S. stercoralis*, vale a dire lunghezza $\approx 250 \mu\text{m}$, cavità orale corta e macula germinativa molto evidente.

Sedimentazione delle larve mediante metodo Harada-Mori

Si depone una piccola quantità di feci fresche su una striscia di carta assorbente, se ne immerge un'estremità dentro una provetta contenente acqua. Le larve presenti migreranno verso il fondo della provetta attratte dall'acqua risalita per capillarità lungo la striscia di carta assorbente.

Concentrazione mediante tecnica di Baermann

La metodica permette di raccogliere le larve vitali e di osservarne il caratteristico movimento. Una grande quantità di feci viene raccolta dentro alcune garze, che vengono immerse in un imbuto pieno d'acqua e chiuso all'estremità. Le larve migreranno verso l'acqua e si depositeranno verso il fondo dell'imbuto. Si effettua osservazione microscopica del sedimento dopo centrifugazione e si procede all'identificazione delle larve. La coltura su agar è considerato il metodo diagnostico diretto di elezione per la ricerca diretta di *S. stercoralis*. Valida alternativa è il metodo di Baermann. Entrambe raggiungono una sensibilità del 96% (69).

Coltura su piastra di agar

La coltura a partire da feci fresche permette l'identificazione di larve vitali, pertanto è possibile ritrovare anche le forme infettanti (filariformi L3). In seguito ad aggiunta di carbone vegetale, una piccola quantità di feci viene seminata al centro della piastra agarizzata. Per aumentare la sensibilità del metodo è consigliabile seminare almeno 7-10 piastre. Al microscopio invertito è possibile visualizzare le larve che, abbandonata la massa fecale, si muovono sulla piastra. Risulta caratteristica anche l'eventuale scia di semina, data dalla crescita dei batteri che ricoprono la superficie della larva e che vengono disseminati al suo passaggio.

ESAMI MOLECOLARI

Oggetto di studi da oltre 10 anni, le metodiche di biologia molecolare (NAAT), PCR convenzionale, nested e real-time (RT), ma anche LAMP (loop-mediated isothermal amplification), aventi più frequentemente come bersaglio un gene dell'RNA ribosomiale 18s, non hanno trovato ancora un chiaro ruolo nella diagnostica di *Strongyloides*.

La loro sensibilità oscilla tra il 71.8% e il 56.5% a seconda se essa venga paragonata ad esami parassitologici delle feci o a sierologia come gold standard (70), probabilmente a causa della intermittente presenza di larve nel materiale fecale nelle infezioni croniche. Sono probabilmente in grado di produrre risultati positivi dall'analisi di un numero un poco inferiore di campioni seriati (2 contro gli almeno 3 delle tecniche di Baermann e delle colture su agar) (71), comunque la loro sensibilità è significativamente minore (56.5%) a quanto offerto dalla aggiunta delle metodiche sierologiche alle parassitologiche sopracitate (70). Recenti studi retrospettivi hanno messo in evidenza, nel complesso, una buona performance dei kit commerciali RT-PCR per elminti, ma hanno pure rilevato un discreto numero di falsi negativi in particolare per Ancilostomidi, *Strongyloides* spp., *T. trichiura* e *E. vermicularis* (72-74).

Attualmente dunque potrebbero rivestire un ruolo laddove i test sierologici siano poco specifici per reazioni crociate con altri elminti, o ancor più integrati (75) nella valutazione di soggetti immunodepressi nei quali la sierologia rischia di essere da sola non sufficientemente sensibile (76). La sensibilità dei test molecolari è comparabile a quella delle altre metodiche parassitologiche descritte nei paragrafi precedenti.

È esplorato recentemente l'impiego delle NAAT anche su campioni diversi dalle feci, urine (77-79), seppure con esiti non sempre univoci.

ESAMI SIEROLOGICI

La diagnosi indiretta di strongiloidosi si basa sulla ricerca di anticorpi specifici nel plasma di individui infetti tramite metodi sierologici. La diagnosi indiretta è utile quando si ha sospetto clinico d'infezione ma la diagnosi diretta dà esito negativo, probabilmente a causa di infezioni a bassa intensità. La sensibilità dei metodi sierologici si è rivelata infatti superiore a quella dei metodi parassitologici e molecolari (80). Inoltre, poiché i titoli anticorpali decadono nel tempo in seguito a trattamento farmacologico con una tendenza alla sieroreversione, questi saggi possono essere utilizzati anche per il follow-up del paziente (81).

Va segnalato il rischio di possibili falsi positivi in particolare per reazioni crociate con altri elminti animali e umani, in Italia soprattutto per *Toxocara* o altri nematodi animali, e quindi in caso di valori bassi positivi o di mancanza di correlazione epidemiologica e clinica o di esami diretti negativi potrebbe essere utile eseguire un test Western Blot per *Toxocara* in attesa che sia disponibile in commercio il WB per *S. stercoralis* (31, 69, 82).

Determinazione anticorpi anti-Strongyloides spp. mediante ELISA

Questa sierodiagnosi permette di individuare e titolare anticorpi di classe IgG anti-Strongiloidi presenti nel siero umano. Antigeni somatici di *Strongyloides ratti* o di *Strongyloides stercoralis* sono adsorbiti su pozzetto, gli anticorpi specifici legano questi antigeni mentre quelli aspecifici sono allontanati tramite lavaggio. Gli anticorpi specifici parassitari vengono poi rilevati mediante un coniugato di fosfatasi alcalina di proteina A. L'aggiunta di un substrato determina una reazione colorimetrica che viene poi letta allo spettrofotometro (450 nm). In commercio sono disponibili diversi kit ELISA, tutti con sufficiente sensibilità e specificità (sensibilità >89% e specificità >88% (82)). In Italia, attualmente, sono disponibili solo tre test sierologici in ELISA: Bordier (importato da EffeGiEmme), Golden Standard Diagnostics (importato da Alifax e da Technogenetics) e Euroimmun. Il primo è stato valutato in diversi studi e ha dimostrato una sensibilità fino al 90% e una specificità fino al 98%. Gli altri non hanno dati riportati in letteratura (69).

Rilevazione IgG anti-Strongyloides stercoralis mediante IFAT (Sviluppato e validato c/o il Centro di Malattie Tropicali, Ospedale Sacro Cuore, Negrar, Verona, Italia; non disponibile in commercio)

Attraverso metodica IFAT è possibile rilevare IgG anti- *S. stercoralis* in siero umano. Larve filariformi di *S. stercoralis*, ottenute da coltura su piastra, vengono messe a contatto con il siero in modo da favorire il legame tra l'antigene superficiale del parassita e le IgG specifiche umane. Mediante aggiunta di un coniugato anti-IgG umane marcato con isotiocianato di fluoresceina è possibile rilevare la presenza degli anticorpi specifici. Si effettua la lettura con microscopio a fluorescenza e si considera positiva una reazione in cui è possibile vedere in modo distinto una larva completamente fluorescente. Utilizzando il titolo di $\geq 1:20$ come valore soglia per la positività si ha una sensibilità > 93% e una specificità > 82% (82).

Per ulteriori approfondimenti si consiglia di riferirsi ai percorsi diagnostici delle parassitosi intestinali del Comitato di Studio della Parassitologia (CoSP) dell'AMCLI (83). Il documento fornisce un prototipo di modulo per la raccolta di dati clinici ed anamnestico-epidemiologici del paziente da inviare al laboratorio unitamente al campione fecale (o altro materiale) per la ricerca di parassiti.

RACCOMANDAZIONI**Quando sospettare una strongiloidosi**

- Si raccomanda di considerare la diagnosi di strongiloidosi in soggetti che presentino il criterio epidemiologico (viaggi o provenienza da area a rischio moderato-alto o soggetti nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo - vedi tabella 2) ed almeno uno tra: a) eosinofilia; b) manifestazioni a carico della cute (es. prurito, orticaria, *larva currens*); c) manifestazioni a carico dell'apparato gastro intestinale (es. addominalgie, diarrea); d) manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio (es. tosse, episodi asmaticiformi). (Grado di evidenza Ia; grado di raccomandazione: B)
- Si raccomanda di considerare le diagnosi di iperinfestazione e di strongiloidosi disseminata in pazienti che presentino il criterio epidemiologico (viaggi o provenienza da area a rischio moderato-alto o soggetti nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo - vedi tabella 2) e condizioni predisponenti (es. pazienti trattati con corticosteroidi, pazienti con infezione da HTLV-1, pazienti con qualsiasi tipo di immunodeficienza). (Grado di evidenza Ia; grado di raccomandazione: B)

La sindrome da iperinfestazione e la strongiloidosi disseminata possono manifestarsi con uno o più dei quadri clinici seguenti: sintomatologia gastro-intestinale (diarrea, dolore addominale), sintomatologia respiratoria (tosse, addensamenti polmonari), setticemia o infezioni extra-intestinali da batteri d'origine enterica, meningoencefalite (asettica o da batteri enterici), porpora periombelicale/addominale. L'eosinofilia è spesso assente

RACCOMANDAZIONI**Come effettuare la diagnosi**

- Per la diagnosi si raccomanda di utilizzare esami sierologici unitamente alla ricerca diretta del parassita nelle feci tramite arricchimento specifico (es. coprocoltura) o saggio molecolare (PCR). Nei soggetti immunocompromessi gli esami sierologici potrebbero risultare falsamente negativi. (Grado di evidenza III; grado di raccomandazione: B)

Nell'iperinfestazione e nella forma disseminata, a differenza delle forme non complicate di strongiloidosi, la ricerca diretta del parassita o ricerca molecolare mediante PCR su vari materiali (feci, escreato, liquido peritoneale, liquido pleurico, aspirato gastrico, biopsie della cute) risultano generalmente positive, vista l'intensità dell'infezione che caratterizza queste sindromi.

Si consiglia di cogliere l'opportunità di ricercare altre infezioni oltre alla strongiloidosi, soprattutto in soggetti migranti o con fattori specifici di rischio (es. sifilide, epatiti virali, HIV, schistosomiasi, tripanosomiasi americana, lebbra etc).

TERAPIA

CHI SOTTOPORRE A TRATTAMENTO

Il trattamento della strongiloidosi è raccomandato per tutti i soggetti con diagnosi di strongiloidosi (probabile o accertata) (vedi capitolo DEFINIZIONI) (7, 40).

Il trattamento empirico, cioè in assenza di conferma sierologica e/o parassitologica, è indicato in casi selezionati, per i quali si rimanda alla sezione dedicata.

La terapia soppressiva intermittente con ivermectina (IVM) può essere considerata nei pazienti con uno stato immunosoppressivo cronico e residenti in paese endemico per l'elmintiasi (45).

RACCOMANDAZIONI

Chi sottoporre a trattamento

- Si raccomanda di trattare tutti i soggetti con diagnosi di strongiloidosi (probabile o accertata). (Grado di evidenza: Ia; grado di raccomandazione: A)

IVERMECTINA

Per le principali caratteristiche di ivermectina (IVM) si veda la tabella 4.

SCHEMA TERAPEUTICO

Per il soggetto immunocompetente, è consigliata una dose singola di 200 mcg/kg di IVM. Infatti, 2 trial clinici randomizzati controllati hanno dimostrato come una seconda dose data a distanza di 2 settimane (84) o addirittura la somministrazione di 4 dosi (2 dosi da 200 mcg/kg somministrate in 2 giorni consecutivi e ripetute a 2 settimane di distanza) (29) non incrementino l'efficacia di una dose singola.

Da scheda tecnica, si consiglia l'assunzione del farmaco a stomaco vuoto, in quanto la concomitante assunzione di cibo può incrementare la biodisponibilità del farmaco. Eventuali incrementi nel dosaggio non rappresentano comunque un particolare problema, data l'elevata tollerabilità del farmaco dimostrata anche a dosaggi di gran lunga superiori a quelli consigliati per il trattamento della strongiloidosi (85).

Per il paziente immunocompromesso non esistono invece evidenze riferibili a studi clinici (86), in quanto gli unici studi controllati randomizzati che hanno incluso questo tipo di paziente non hanno riportato sotto-analisi specifiche (84, 87). Uno studio su pazienti con infezione da HIV (88) (9 pazienti, dei quali 7 con patologie definenti AIDS) ha suggerito che la dose singola abbia efficacia inferiore rispetto a 4 dosi (2 dosi somministrate in giorni consecutivi e ripetute a distanza di 2 settimane) in questa tipologia di paziente, ma le dimensioni ridottissime del campione necessitano di ulteriori conferme. In generale, non esistono quindi evidenze a supporto di uno schema terapeutico specifico per i pazienti immunodepressi, sebbene alla luce dello studio di Torres et al. (88) può ritenersi prudenziale un trattamento con 4 dosi.

Viene inoltre raccomandato uno schema terapeutico differente, basato sull'opinione di esperti, nel caso di documentata iperinfestazione/infezione disseminata. In tali condizioni viene proposta una somministrazione quotidiana di IVM, al dosaggio consueto di 200 mcg/kg da proseguire per 2 settimane dal momento in cui viene dimostrata la negativizzazione dell'esame microscopico (del materiale biologico precedentemente positivo) (11).

RACCOMANDAZIONI

Come effettuare il trattamento con IVM

- Il farmaco IVM è di prima scelta per il trattamento della strongiloidosi. (Grado di evidenza: Ia; grado di raccomandazione: A)
- Per il soggetto immunocompetente, si raccomanda una dose singola di 200 mcg/kg di IVM. (Grado di evidenza: Ia; grado di raccomandazione: A)
- Per il soggetto immunocompromesso, si raccomandano 4 dosi di 200 mcg/kg di IVM (2 dosi somministrate in giorni consecutivi e ripetute a distanza di 2 settimane). (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione: B)
- In caso di iperinfestazione o infezione disseminata, si raccomanda la somministrazione quotidiana di IVM, al dosaggio consueto di 200 mcg/kg da proseguire per 2 settimane dal momento in cui viene dimostrata la negativizzazione dell'esame microscopico (del materiale biologico precedentemente positivo). (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione: B)

ALTRE VIE DI SOMMINISTRAZIONE DI IVM

In caso di infezione grave in un paziente con disturbi dello stato di coscienza e/o intestinali che rendano impossibile la somministrazione orale e/o riducano l'assorbimento del farmaco, è possibile somministrare IVM per via transrettale, al consueto dosaggio di 200 mcg/kg al giorno, per una durata variabile a seconda del caso. I dati di efficacia di questa via di somministrazione in letteratura sono comunque scarsi e discordanti (89, 90).

In caso di infezione in un paziente con disturbi dello stato di coscienza, è possibile somministrare IVM tramite sondino naso-gastrico (SNG), al consueto dosaggio di 200 mcg/kg al giorno, per una durata variabile a seconda del caso.

Nel caso di infezione grave in un paziente con disturbi dello stato di coscienza e/o intestinali che rendano impossibile la somministrazione orale e/o riducano l'assorbimento del farmaco, potrebbe essere indicata la somministrazione di IVM, registrata ad uso veterinario, per via parenterale. Non esistono comunque studi clinici al riguardo, ma solo case report. In una revisione dei casi di utilizzo di IVM parenterale per la strongiloidosi grave (91), nella maggior parte dei casi il dosaggio somministrato è stato quello di 200 mcg/kg al giorno, con terapia proseguita per un numero di giorni variabile, a seconda del caso. In assenza di maggiori evidenze, non è quindi possibile dare indicazioni precise su dosaggio e durata della terapia. Un case report suggerisce cautela nell'uso quotidiano per via parenterale, dato il possibile accumulo di farmaco con possibile danno a livello del sistema nervoso centrale (92). Tuttavia, non esistono indicazioni per il monitoraggio dei livelli di IVM in circolo e rimane comunque dubbio il possibile danno diretto del farmaco.

RACCOMANDAZIONI

Altre vie di somministrazione di IVM

- In caso di infezione in un paziente con disturbi dello stato di coscienza che rendano impossibile la somministrazione orale del farmaco, è possibile somministrare IVM tramite sondino naso-gastrico.
- In caso di infezione grave in un paziente con disturbi dello stato di coscienza e/o intestinali che rendano impossibile la somministrazione orale e/o riducano l'assorbimento del farmaco, è riportato in letteratura l'utilizzo di IVM per via transrettale. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione: E)
- In caso di infezione grave in un paziente con disturbi dello stato di coscienza e/o intestinali che rendano impossibile la somministrazione orale e/o riducano l'assorbimento del farmaco, è riportato in letteratura l'utilizzo di IVM, registrata per uso veterinario, per via parenterale. Qualora il medico reputi necessario utilizzare IVM parenterale si raccomanda di consultare un esperto. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione: E)

POPOLAZIONI SPECIALI

Trattamento nella donna gravida

Nella scheda tecnica il farmaco (93) è posto in classe C, quindi ne viene sconsigliato l'uso in gravidanza a causa di effetti teratogeni osservati in animali. Una revisione sistematica (94) ha raccolto le evidenze esistenti sulla sicurezza del farmaco dato inconsapevolmente in gravidanza durante le campagne di distribuzione massiva di IVM coordinate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per l'eliminazione di oncocercosi e filariosi linfatiche. I risultati hanno evidenziato come manchino evidenze conclusive in merito ad un'associazione tra la somministrazione di IVM in gravidanza e rischio di aborto spontaneo, morte neonatale e anomalie congenite (94). Pertanto, mancano al momento dati che possano indicare la sicurezza del farmaco in gravidanza. La somministrazione è pertanto giustificata solo quando il potenziale beneficio supera il rischio correlato al trattamento della madre.

Trattamento della donna che allatta

L'IVM è secreta in bassa concentrazione nel latte materno (95). L'OMS limita la controindicazione di IVM in allattamento alla prima settimana dopo il parto (96). Mancano tuttavia adeguati studi circa potenziali effetti avversi sul lattante dovuti alla somministrazione di IVM nella madre. La somministrazione è pertanto giustificata solo quando il potenziale beneficio supera il rischio correlato al trattamento della madre (7, 97).

Trattamento in età pediatrica

La scheda tecnica ne sconsiglia la somministrazione nei bambini di età inferiore a 5 anni e/o con peso inferiore a 15 kg per mancanza di dati attendibili sulla sicurezza del farmaco in questa categoria di pazienti (93).

Uno studio randomizzato controllato ha valutato efficacia e sicurezza del farmaco utilizzato in bambini dai 2 ai 5 anni con infezione da *Trichuris trichiura* (98). Nessun bambino incluso nello studio ha manifestato eventi avversi severi legati al farmaco, somministrato a dosaggi variabili da 200 a 600 mcg/kg. Un recente studio osservazionale retrospettivo condotto in Germania (99), ha valutato la sicurezza di IVM somministrata per

scabbia a 30 bambini <15 kg e >2 mesi di età, dopo almeno duplice fallimento con permetrina topica al 5% e concomitante trattamento dei contatti/conviventi. Il dosaggio somministrato è stato di 200 mcg/kg al giorno 0 e al giorno 7, con prelievo ematico prima di ciascuna somministrazione e a distanza di 24 ore dalla stessa. Non sono stati registrati eventi avversi clinicamente evidenti, e dal punto di vista biochimico solo 4 pazienti hanno presentato un lieve rialzo della creatinasi (2 pazienti al giorno 1, 2 pazienti al giorno 8). Uno studio condotto in Francia (100), ha indagato tramite questionario sottoposto ai medici curanti, la sicurezza di IVM utilizzata per il trattamento della scabbia in 170 bambini < 15 kg (≥ 4 kg) con età compresa tra 1-64 mesi. La dose media di farmaco somministrata è stata di 223 mcg/kg e l'89% ha assunto anche una seconda dose a distanza variabile. Effetti avversi non gravi sono stati registrati per 7 bambini (4%), di cui 5 con eczema di nuova insorgenza, 1 con diarrea, 1 con vomito. Fattori associati con una maggiore probabilità di eventi avversi, sono stati il dosaggio di IVM > 200 mcg/kg ($p < 0.001$) e un intervallo < 10 giorni tra le due somministrazioni ($p = 0.0025$). Alcuni limiti di questi studi (inclusa la dimensione ridotta dei campioni) non permettono al momento di generalizzare i dati circa la sicurezza di IVM al di sotto dei 5 anni di età e/o < 15 kg, lasciando al clinico la valutazione rischio-beneficio per ogni singolo caso (101, 102).

Trattamento nell'anziano

Non sono disponibili studi riguardanti il metabolismo dell'IVM e dei suoi effetti in individui > 65 anni di età rispetto a pazienti più giovani (103).

RACCOMANDAZIONI

Uso di IVM nelle popolazioni speciali

- Mancano dati certi di sicurezza sull'uso di IVM in gravidanza e in allattamento, specie nella prima settimana dopo il parto. Tuttavia, considerare il trattamento qualora i benefici superino i rischi (es. paziente che debba essere trattato con corticosteroidi o immunodepressori o paziente affetta da infezione da HTLV-1). Se il trattamento viene rimandato, fino ad allora è fortemente sconsigliato assumere corticosteroidi o immunodepressori. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione C)
- Mancano dati certi di sicurezza sull'uso di IVM in bambini < 5 anni di età e/o peso < 15 kg. Tuttavia, considerare il trattamento qualora i benefici superino i rischi. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione C)
- L'uso di IVM nel soggetto > 65 anni di età non differisce dall'uso nel soggetto più giovane.

REAZIONI AVVERSE PIÙ FREQUENTI

L'IVM è un farmaco ad elevata tollerabilità, anche a dosaggi di gran lunga superiori a quelli consigliati per il trattamento della strongiloidosi (85).

Reazioni avverse più comunemente segnalate (93):

- Sintomi/segni generali (astenia/malessere 0.9%, dolore addominale 0.9%);
- Disturbi gastrointestinali (anoressia 0.9%, stipsi 0.9%, diarrea 1.8%, nausea 1.8%, vomito 0.9%);
- Reazioni dermatologiche (prurito 2.8%, rash 0.9% e orticaria 0.9%);
- Effetti neurologici/psichiatrici (capogiri 2.8%, sonnolenza 0.9%, tremori 0.9%, vertigini 0.9%).

Reazioni avverse meno comunemente riportate (<1%) (93):

Epatite, ipertransaminasemia, iperbilirubinemia, sindrome di Steven Johnson, necrolisi epidermica tossica. L'assunzione di IVM in presenza di co-infezione da *Loa loa* espone al rischio di incorrere in encefalopatia severa, anche mortale, a seguito di un rapido e massivo effetto microfilaricida a dosi standard di IVM (per approfondimenti vedi paragrafo dedicato Precauzioni pre-trattamento). L'assunzione del farmaco in presenza di infezione da *Onchocerca volvulus* espone al rischio di incorrere nella reazione di Mazzotti (febbre, eruzione cutanea, edema, irritazione oculare, cefalea, linfadenite, artro-mialgia) correlata alla risposta allergica e infiammatoria scatenata dalla morte delle microfilarie (93).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

La concomitante assunzione di warfarin può determinare incremento del valore di INR (raro) (93, 103, 104): IVM sembra svolgere infatti un ruolo antagonista nel metabolismo della vitamina K (97).

INTERAZIONI NON FARMACOLOGICHE

- Il cibo, soprattutto se ad alto contenuto di grassi, aumenta la biodisponibilità di IVM (93).
- La concomitante assunzione di alcol e/o cannabis può determinare un incremento della concentrazione plasmatica di IVM e quindi esporre ad un rischio maggiore di reazioni avverse. In particolare, l'assunzione

di alcol aumenta la concentrazione plasmatica del farmaco e, legandosi entrambi ai recettori GABA, può incrementare il rischio di insorgenza di disturbi neurologici (97, 105, 106).

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità a IVM o a qualsiasi altro componente presente nella formulazione (93, 103).

PRECAUZIONI PRE - TRATTAMENTO

Alterazioni elettrocardiografiche

Nel 1997 R. Barkweel e S. Shields segnalano su Lancet una serie di morti improvvise in una popolazione anziana residente in una casa di riposo in Canada dopo assunzione di IVM in corso di una epidemia di scabbia (107). La mortalità dei 47 degenti che avevano assunto IVM in singola dose a inizio novembre 1995 era risultata maggiore di quella di un gruppo controllo di lungo degenti nell'arco dei 6 mesi successivi. Diversi autori misero in luce successivamente i limiti della segnalazione; in primo luogo i due gruppi di lungo degenti a confronto erano stati uniformati secondo i criteri di età e sesso e non di comorbidità; inoltre una differenza di mortalità si registrò solo a partire da dicembre 1995, cioè quasi un mese dopo l'assunzione del farmaco, con un picco a 6 mesi dall'assunzione (ricordiamo che IVM ha un picco di azione a 4 ore con emivita complessiva di 18 ore). Tali limitazioni non permisero di trarre alcuna conclusione in merito alla sicurezza di IVM nella popolazione anziana, anche considerando l'assenza di segnalazioni simili negli anni successivi. Un recente studio ha invece dimostrato l'assenza di effetti di IVM sul prolungamento del QTc anche quando somministrata ad alte dosi (300-600 mcg/kg/die) per 3 giorni insieme a diidroartemisinina/piperachina nel trattamento della malaria non complicata (108).

Patologie croniche

L'asma bronchiale è suscettibile di peggioramento in corso di terapia con IVM (93, 103).

Infezioni concomitanti

Come già precedentemente sottolineato (vedi paragrafo Reazioni avverse), l'assunzione di IVM in presenza di co-infezione da *Loa loa* con alta filariemia (> 8,000 microfilarie/ml) espone al rischio di incorrere in encefalopatia severa, anche mortale, a seguito di un rapido e massivo effetto microfilaricida a dosi standard di IVM (109). La morte massiva delle microfilarie nel circolo sanguigno cerebrale attiva i meccanismi flogistici e la cascata della fibrina con conseguenti danni ischemici e citolitici sulle cellule endoteliali (93, 105, 110). Pertanto, soggetti con storia di soggiorno in aree endemiche per *Loa loa* (Angola, Cameroon, Repubblica Centrafricana, Chad, Repubblica del Congo, Repubblica Democratica del Congo, Nigeria, Guinea Equatoriale, Gabon, Sud-Sudan, <https://espen.afro.who.int/diseases/loiasis>) e candidati al trattamento con IVM per strongiloidosi devono essere sottoposti a esame emoscopico per la ricerca di microfilarie diurna (prelievo tra le ore 10 e le ore 14) prima di assumere IVM. In caso di paziente affetto da loiasi è consigliabile inviare il paziente in un centro di riferimento (111). In ogni caso il rischio di encefalopatia si ha in pazienti con microfilarie elevata (> 8,000 microfilarie/ml) (109). In questi soggetti generalmente viene effettuato inizialmente un trattamento con albendazolo (ABZ) per ridurre la microfilarie e poi con IVM (farmaco utile anche nel trattamento della loiasi).

RACCOMANDAZIONI

Tollerabilità di IVM e precauzioni pre-trattamento

- IVM è un farmaco ad alta tollerabilità, tuttavia si consiglia di assumerlo a stomaco vuoto, per evitare picchi di concentrazione plasmatica con rischio aumentato di effetti avversi. (basato sulle istruzioni del produttore)
- Soggetti con storia di soggiorno in aree endemiche per *Loa loa* (Angola, Cameroon, Repubblica Centrafricana, Chad, Repubblica del Congo, Repubblica Democratica del Congo, Nigeria, Guinea Equatoriale, Gabon, Sud-Sudan, <https://espen.afro.who.int/diseases/loiasis>) e candidati al trattamento con IVM, devono essere sottoposti ad esame emoscopico per la ricerca di microfilarie diurna (prelievo tra le ore 10 e le ore 14) prima di assumere IVM, in quanto in caso di elevata microfilarie da *Loa loa* può comparire una encefalopatia grave in seguito a morte massiva delle microfilarie. In caso di paziente affetto da loiasi è consigliabile inviare il paziente in un centro di riferimento. (Grado di evidenza: III; grado di raccomandazione B)

RUOLO DELL'ALBENDAZOLO

A causa della sua minor efficacia, l'ABZ è da considerarsi farmaco alternativo o di seconda scelta nel trattamento dell'infezione cronica da *S. stercoralis*.

Il dosaggio raccomandato è di 400 mg ogni 12 ore per via orale per 7 giorni.

Sia i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) che l'OMS raccomandano l'IVM come terapia di prima scelta per questa infezione. Una recente revisione Cochrane (86) ha comparato studi controllati randomizzati, includenti 478 partecipanti arruolati in 4 studi (3 in area endemica ed 1 in area non endemica), in cui l'uso di IVM mostrava un tasso di cura parassitologica (negatività dell'esame parassitologico) superiore all'ABZ (RR 1.79, 95% CI 1.55-2.08; con un grado di qualità dell'evidenza moderato), senza evidenziare una differenza statisticamente significativa tra i due farmaci per quanto riguarda gli eventi avversi e senza che fossero riscontrati eventi avversi seri o mortali correlati al trattamento. Gli effetti collaterali più frequenti nel trattamento con ABZ sono stati cefalea, diarrea, vertigini, tosse, nausea, che in nessun caso hanno determinato interruzione delle attività della vita quotidiana. È stato riscontrato anche un modesto incremento delle transaminasi, regredito dopo la sospensione del trattamento.

Solamente 2 dei trial citati (84, 87) includevano pazienti immunocompromessi, sebbene il numero non fosse chiaro; anche in questo caso si è evidenziata superiorità dell'IVM nei confronti dell'ABZ (RR 1.78, 95%CI 1.06-2.98 e RR 1.50, 95%CI 1.14-1.98 nei 2 studi, rispettivamente).

L'ABZ mantiene, invece, un ruolo nel trattamento della strongiloidosi nei soggetti in cui la somministrazione di IVM è controindicata, in particolare nei bambini di peso inferiore ai 15 kg (ed età maggiore di 1 anno), nelle donne in gravidanza (sebbene sia in classe C rispetto alla sicurezza di somministrazione in gravidanza, il WHO ne permette l'uso in donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza nelle campagne di prevenzione di massa in cui si sia valutato che il beneficio del trattamento superi il rischio di progressione in assenza di trattamento), nelle donne che allattano (7).

RACCOMANDAZIONI

Come effettuare il trattamento con ABZ

- ABZ è terapia di seconda scelta per la strongiloidosi rispetto ad IVM, poiché meno efficace. (Grado di evidenza: Ia; grado di raccomandazione: A)
- Nell'adulto il dosaggio consigliato per il trattamento della strongiloidosi è di 400 mg ogni 12 ore per 7 giorni. (basato sulle istruzioni del produttore)

Uso di ABZ nelle popolazioni speciali

- I dati di sicurezza sull'uso di ABZ in bambini di età inferiore a 6 anni sono limitati. Secondo scheda tecnica, il farmaco può essere usato per il trattamento della strongiloidosi in bambini tra uno e due anni di età a dosaggio di 200 mg una volta al giorno per 3 tre giorni e sopra i due anni al dosaggio di 400 mg una volta al giorno per tre giorni. (basato sulle istruzioni del produttore)
- ABZ è farmaco di classe C in gravidanza, mancando dati certi di sicurezza. L'OMS ne consente l'uso nel secondo e terzo trimestre nelle campagne di prevenzione di massa. Qualora si decida di trattare per strongiloidosi la donna in gravidanza, considerare piuttosto IVM. Se il trattamento viene rimandato, fino ad allora è fortemente sconsigliato assumere corticosteroidi o immunodepressori. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione C)
- In allattamento, l'uso di ABZ non è controindicato. Tuttavia, in considerazione del dosaggio e della durata richieste per trattare la strongiloidosi, si consiglia di posticipare il trattamento, o qualora si decida di trattare, considerare piuttosto IVM. Se il trattamento viene rimandato, fino ad allora è fortemente sconsigliato assumere corticosteroidi o immunodepressori. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione C)

TRATTAMENTO EMPIRICO

Le linee guida e di indirizzo ad oggi disponibili identificano come possibili candidati a trattamento empirico, i soggetti:

- Asintomatici (assenza di clinica suggestiva e assenza di eosinofilia periferica) compresi in almeno una delle seguenti categorie:
 - Individui con fattori di rischio* per strongiloidosi che richiedano uno stato di immunosoppressione che non permetta di attendere il risultato delle indagini di screening (19) o per i quali le indagini di screening non sono eseguibili/disponibili (19, 40, 112).
 - Riceventi di trapianto di organo solido il cui donatore sia risultato sieropositivo per strongiloidosi e di cui non sia documentato un avvenuto trattamento (113) o con fattori di rischio* per strongiloidosi ma con sierologia non nota (52), indipendentemente dal risultato sierologico del ricevente e/o dall'assunzione di IVM pre-trapianto da parte del ricevente. Il trattamento dovrà essere somministrato quanto prima possibile dopo il trapianto (52, 114).
 - Candidati donatori viventi di trapianto di organo solido con fattori di rischio* per strongiloidosi per i quali le indagini di screening non sono eseguibili/disponibili (112, 113).

- Migranti provenienti da aree endemiche o ad alta probabilità di endemicità per cui il trattamento empirico e lo screening sierologico sistematico sono risultate essere strategie più vantaggiose, da un punto di vista costo-efficacia, rispetto alla diagnosi sierologica “passiva” eseguita su individui sintomatici (35, 36, 115).
- Sintomatici (clinica suggestiva e/o eosinofilia periferica non altrimenti giustificate) compresi in almeno una delle seguenti categorie:
 - Candidati donatori viventi di organo solido con fattori di rischio* per strongiloidosi e indagini di screening negative o non eseguibili (52).
 - Candidati riceventi di trapianto di cellule staminali emopoietiche (allogenico o autologo) con fattori di rischio* per strongiloidosi e indagini di screening negative o non eseguibili (43).
 - Individui immunocompromessi con fattori di rischio* per strongiloidosi e indagini di screening negative o non eseguibili (19, 40, 112).
 - Pazienti immunocompetenti con eosinofilia di causa sconosciuta e con storia di esposizione a rischio*.

*viaggi o provenienza da area a rischio moderato-alto o soggetti nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo - vedi tabella 2.

RACCOMANDAZIONI

Trattamento empirico

- Il trattamento empirico con IVM è raccomandato nei candidati donatori viventi di organo solido nati o vissuti per almeno un periodo cumulativo di un anno in paesi a rischio moderato-alto (vedi tabella 2), con o senza clinica suggestiva o eosinofilia, per i quali le indagini diagnostiche non siano disponibili/eseguibili (sia per motivi di tempo che per motivi di risorse). (Grado di evidenza IV; grado di raccomandazione B)
- Il trattamento empirico con IVM è raccomandato nei riceventi trapianto di organo solido, qualora il donatore sia risultato sieropositivo per strongiloidosi e non sia documentato un avvenuto trattamento o qualora il donatore abbia fattori di rischio per strongiloidosi (nati o vissuti per almeno un periodo cumulativo di un anno in paesi a rischio moderato-alto; vedi tabella 2) ma non sia nota la sierologia. Il trattamento dovrà essere somministrato quanto prima dopo il trapianto, indipendentemente dal risultato sierologico del ricevente e/o dall'assunzione di IVM pre-trapianto da parte del ricevente. (Grado di evidenza IV; grado di raccomandazione B)
- Il trattamento empirico è raccomandato nei soggetti immunodepressi o candidati a trattamento immunosoppressivo che abbiano vissuto/viaggiato in paesi a rischio moderato-alto o nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo (vedi tabella 2), con o senza clinica suggestiva o eosinofilia, per i quali le indagini diagnostiche non siano disponibili/eseguibili (sia per motivi di tempo che per motivi di risorse). (Grado di evidenza IV; grado di raccomandazione B)
- Nell'ambito di programmi di salute pubblica considerare il trattamento empirico di soggetti migranti provenienti da aree endemiche o ad alta probabilità di endemicità in alternativa alla diagnosi sierologica. (Grado di evidenza: III; grado di raccomandazione C)
- Considerare il trattamento empirico in soggetti immunocompetenti con eosinofilia da causa sconosciuta e storia di esposizione a rischio (soggetti che abbiano vissuto/viaggiato in paesi a rischio moderato-alto o nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo; vedi tabella 2), anche a fronte di esami sierologici e parassitologici negativi. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione C)

Tabella 4 - Caratteristiche principali di ivermectina per il trattamento della strongiloidosi.
 Fonte: AIFA. Iverscab (116). S.C.I.M.M.I.A.: Saper Come Impostare al Meglio il Miglior Antimicrobico (117).

Nome commerciale	IVERSCAB (registrato in Italia, classe C), MANBURESA (registrato in Italia, classe C), STROMECTOL (non registrato in Italia), IVERMECTIN (non registrato in Italia)
Classe	Lattone macrociclico della famiglia delle avermectine. Semisintetico derivato da <i>Streptomyces avermitilis</i> .
Meccanismo d'azione	Lega con alta affinità i canali del cloro glutammato dipendenti, iperpolarizzando le cellule nervose e muscolari del parassita (selettivo perché in alcuni mammiferi non ci sono). Morte per paralisi del parassita.
Spettro d'azione	On-label: <i>Strongyloides</i> , <i>Onchocerca</i> (microfilariae), <i>Wuchereria bancrofti</i> (microfilariae), scabbia. Off-label: <i>Mansonella</i> , <i>Ascaris</i> , larva migrans cutanea, <i>Gnathostoma</i> , <i>T. trichiura</i> , <i>P. pubis</i> , <i>P. humanus capitis</i> , <i>P. humanus corporis</i>
Formulazione	Cp 3 mg (frantumabili).
Conservazione	Il prodotto va conservato a temperatura ambiente < 25°C, al riparo da luce, fonti di calore e umidità.
Caratteristiche farmacologiche	<ul style="list-style-type: none"> ■ Per evitare picchi di concentrazione assumere a stomaco vuoto ■ Picco a 4 h da assunzione; emivita 12 ore ■ Si concentra nel fegato e nel grasso ■ Passa poco la barriera ematoencefalica ■ Legame con proteine plasmatiche attorno 93% ■ Metabolismo epatico (CYP3A4) ■ Escrezione epatica (renale < 1%)
Reazioni avverse più frequenti	Prurito, rash cutanei, disturbi gastrointestinali; reazione di Mazzotti (febbre, eruzione cutanea, edema, irritazione oculare, cefalea, linfadenite, arto-mialgia) quando trattamento di oncocerosi
Interazioni farmacologiche	Aumento INR quando somministrato in pazienti che assumono warfarin (raro)
Controindicazioni	Ipersensibilità
Posologia adulto e bambino > 15 kg	Immunocompetente: 200 mcg/kg/die per 1 giorno. Immunocompromesso: 200 mcg/kg/die per 2 giorni + 2 giorni a distanza di 14 giorni.
Trattamento di popolazioni speciali (gravida, allattamento, bambini < 5 anni e/o < 15 kg)	si rimanda al documento (versione estesa o breve).
Dose se insufficienza renale o epatica	Non necessita di modifiche dosaggio se insufficienza renale o epatica. Non dati per insufficienza epatica grave. Se emodialisi, somministrare ivermectina dopo la seduta dialitica, in alternativa i giorni in cui non fa emodialisi.

FOLLOW-UP

SCHEMA DI FOLLOW-UP

Il monitoraggio della risposta al trattamento richiede, laddove disponibili, una combinazione di test per le seguenti motivazioni:

- La negatività di un test parassitologico (coltura su agar secondo Koga o coproparassitologico) non è un marcatore di cura sufficiente, dati i limiti di sensibilità (118), sebbene sia stata descritta una rapida negativizzazione a distanza di pochi giorni dal trattamento (119).
- I metodi sierologici presentano alta sensibilità e si sono dimostrati efficaci nel monitoraggio della risposta al trattamento (81).
- La riduzione dell'eosinofilia, laddove presente alla diagnosi, sembrerebbe correlare con la risposta al trattamento, sebbene non sia escludibile una fluttuazione di valori o una persistenza correlata a parassitosi coesistenti (14).
- I test di biologia molecolare presentano specificità elevata e possono essere utilizzati come test di conferma, ma non come unici test di screening dati i limiti di sensibilità (70, 120, 121). Inoltre, sono disponibili unicamente in centri specializzati.

Al momento della diagnosi

Alla diagnosi, anche in presenza di coltura, coproparassitologico o PCR positivi, deve essere effettuata una valutazione degli eosinofili e di almeno una metodica sierologica, al fine di permettere il monitoraggio della risposta al trattamento. Parimenti, se inizialmente è stata effettuata solo la metodica sierologica, in caso di positività è indicato eseguire anche la ricerca diretta del parassita (colturale o PCR su feci), al fine di meglio definire il successo terapeutico dopo assunzione di trattamento specifico.

Ad 1 mese dal trattamento

Il controllo del coproparassitologico (colturale o PCR) e degli eosinofili, sebbene non consentano di confermare l'eradicazione del parassita, sono suggestivi di risposta. La biologia molecolare (quando disponibile) potrebbe presentare problemi di specificità solo se eseguita troppo precocemente dopo il trattamento (pochi giorni) (70). La positività della ricerca diretta del parassita su feci (colturale o PCR) ad 1 mese dal trattamento è indicativa di fallimento terapeutico. In caso di riduzione non significativa della conta degli eosinofili ad 1 mese dal trattamento, occorre cercare altre cause di eosinofilia, soprattutto in caso di sintomatologia persistente e diagnosi basata sulla sola metodica sierologica (soprattutto se a basso titolo) e/o trattamento empirico senza esclusione di altre parassitosi. Tra le cause di eosinofilia saranno inoltre da considerare anche le cause ematologiche ed allergologiche.

A 6 e 12 mesi dal trattamento

La riduzione di due titoli se IFAT o di due volte il basale se ELISA o la negativizzazione della sierologia con diagnosi iniziale con microscopico/coltura/biologia molecolare negativa, conferma la risposta al trattamento. La sola negatività dei test microscopici/colturali/biologia molecolare precedentemente risultati positivi non è criterio sufficiente per confermare la risposta al trattamento, che abbisogna della valutazione combinata del test sierologico. La sierologia va pertanto sempre eseguita, anche se test diretto positivo su feci, al fine di poter decretare il successo terapeutico. Nel caso in cui la sierologia diventasse disponibile in un secondo momento, in assenza di un valore basale, occorre cautela nell'interpretazione del titolo, che andrebbe in ogni caso monitorato nel tempo fino ad almeno sei mesi dalla terapia.

RACCOMANDAZIONI

Schema di follow-up

- Ad 1 mese dal termine del trattamento per strongiloidosi, si raccomanda visita di controllo con emocromo con formula (se eosinofilia alla diagnosi) e test parassitologici su feci (se positivi alla diagnosi). (Grado di evidenza: IIa; grado di raccomandazione B)
- A 6-12 mesi dal termine del trattamento per strongiloidosi, si raccomanda visita di controllo con emocromo con formula (se eosinofilia alla diagnosi), test parassitologici su feci (se positivi alla diagnosi) e sierologia. (Grado di evidenza: IIa; grado di raccomandazione B)
- È raccomandato eseguire il test sierologico quanto prima dopo trattamento, nel caso non fosse disponibile alla diagnosi, al fine di poter valutare il successo o fallimento terapeutico a distanza. (Grado di evidenza: IIa; grado di raccomandazione B)

FALLIMENTO TERAPEUTICO

Definizione

- Ad 1 mese dal trattamento, la riduzione non significativa degli eosinofili, con negativizzazione dei test parassitologici, potrebbe essere indicativa di fallimento terapeutico oppure essere legata alla presenza di altre parassitosi e/o cause non infettive di eosinofilia (cause ematologiche e/o allergologiche), che pertanto devono essere ricercate. In caso di mancata normalizzazione degli eosinofili ad 1 mese, un nuovo trattamento deve essere considerato soprattutto nel soggetto immunodepresso o candidato ad immunodepressione.
- Ad 1 mese dal trattamento, la mancata negativizzazione dei test parassitologici su feci (colturale o PCR) è indicativa di fallimento terapeutico. Il trattamento deve essere ripetuto.
- A 6 e 12 mesi dal trattamento, la mancata negativizzazione o riduzione significativa del titolo sierologico (riduzione di due titoli se IFAT o di due volte il basale se ELISA) nonostante la negatività dei test parassitologici su feci, è indicativa di fallimento terapeutico e il trattamento deve essere ripetuto.

Indagini di approfondimento in caso di fallimento terapeutico

- La ricerca di co-infezione da HTLV-1 è raccomandata in caso di fallimento terapeutico (per approfondimento vedi capitolo PARTICOLARITÀ).
- La ricerca di altre parassitosi è raccomandata in caso di calo non significativo dell'eosinofilia dopo trattamento (1 e 6 mesi).
- La ricerca di cause non infettive di eosinofilia (ematologiche, allergologiche) è indicata in caso di calo non significativo della eosinofilia dopo trattamento (1 e 6 mesi).

Schema di trattamento in caso di fallimento terapeutico

- In caso di fallimento terapeutico in soggetto trattato con ABZ (regime comunque non raccomandato), eseguire nuovo trattamento con IVM (vedi schema di trattamento per immunocompetente ed immunosoppresso in capitolo TERAPIA).
- In caso di fallimento terapeutico in soggetto trattato con singola somministrazione di IVM, eseguire nuovo trattamento con IVM secondo lo schema delle 4 dosi (vedi capitolo TERAPIA).
- In caso di fallimento terapeutico in soggetto trattato con schema a 4 dosi del farmaco, eseguire nuovo trattamento con medesimo schema (vedi capitolo TERAPIA).

RACCOMANDAZIONI**Fallimento terapeutico**

- In caso di mancata normalizzazione/riduzione significativa degli eosinofili ad 1 mese dal trattamento (in assenza di altre cause infettivologiche/allergologiche/ematologiche), considerare la ripetizione del trattamento soprattutto in caso di soggetto immunocompromesso o candidato a immunocompromissione. (Grado di evidenza: IIa; Grado di raccomandazione C)
- In caso di mancata negativizzazione dei test parassitologici su feci (colturale o PCR) ad 1 mese dal trattamento, si raccomanda di ripetere il trattamento. (Grado di evidenza: IIa; Grado di raccomandazione B)
- In caso di mancata negativizzazione/riduzione significativa del titolo sierologico (riduzione di 2 titoli con metodica IFAT o dimezzamento dell'index se ELISA) a 6-12 mesi dal trattamento, si raccomanda di ripetere il trattamento. (Grado di evidenza: IIa; Grado di raccomandazione B)
- È consigliato ricercare HTLV-1 in caso di fallimento terapeutico per strongiloidosi. (Grado di evidenza: III; grado di raccomandazione B)
- In caso di calo non significativo dell'eosinofilia dopo trattamento (1 e 6 mesi), si raccomanda di ricercare la presenza di altre parassitosi e di cause non infettive di eosinofilia (ematologiche, allergologiche). (Grado di evidenza: IIa; grado di raccomandazione B)
- In caso di fallimento terapeutico dopo trattamento con ABZ, ritrattare con IVM. (Grado di evidenza: Ib; grado di raccomandazione A)
- In caso di fallimento terapeutico dopo trattamento con IVM regime di 1 giorno, ripetere il trattamento con IVM regime di 4 giorni. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione B)
- In caso di fallimento terapeutico dopo trattamento con IVM regime di 4 giorni, ripetere il trattamento con medesimo schema. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione B)
- In caso di fallimento terapeutico dopo due trattamenti con IVM regime di 4 giorni, consultare un esperto.

CASI PARTICOLARI

Soggetto trattato secondo criterio epidemiologico (sierologia non disponibile, +/- eosinofilia)

Il soggetto trattato secondo criterio epidemiologico e sierologia non disponibile con o senza eosinofilia, mantiene lo schema di follow-up precedentemente proposto (monitoraggio clinico ed emocromo con formula, se eosinofilia, a 1 e 6 mesi).

La riduzione dell'eosinofilia a distanza di un mese, confermata a sei mesi, può essere considerata un indicatore di risposta alla terapia. Nel caso in cui la sierologia diventasse disponibile in un secondo momento, in assenza di un valore basale, occorre cautela nell'interpretazione del titolo, che andrebbe in ogni caso monitorato nel tempo fino ad almeno sei mesi dalla terapia.

La positività delle analisi effettuate nei campioni fecali (coproparassitologico, coltura o PCR) laddove diventassero disponibili a distanza di almeno 1 mese dal trattamento, possono essere considerati sufficienti per definire un fallimento terapeutico.

PARTICOLARITÀ: HTLV-1, HIV, COVID-19, LEBBRA, INFEZIONI INVASIVE DA BATTERI D'ORIGINE ENTERICA

STRONGILOIDOSI E HTLV-1

HTLV-1 (virus linfotropico T umano tipo 1) è un retrovirus che nella maggioranza dei casi determina infezioni asintomatiche, ma che in alcuni casi si associa ad una forma di linfoma cutaneo a cellule T dell'adulto e di mielopatia con paraparesi spastica. L'infezione da HTLV-1 ha maggiore prevalenza in molti paesi dell'Africa sub-sahariana, dell'America Latina Continentale e Caraibi, in Romania, Iran e Giappone (122) ed è un fattore di rischio significativo per strongiloidosi disseminata (123, 124). Il meccanismo implicato sembra essere legato all'elevata produzione di interferone-gamma in corso di infezione da HTLV-1, con conseguente minore produzione di alcune interleuchine (IL-4, IL-5, IL-13) e immunoglobuline (IgE) coinvolte (tutte sotto il controllo di cellule Th2) nella risposta immunitaria contro l'elminta (125-127). La co-infezione con HTLV-1 è inoltre un fattore prognostico negativo in termini di successo terapeutico del trattamento della strongiloidosi (126-129).

RACCOMANDAZIONI

Strongiloidosi e HTLV-1

- È raccomandata la ricerca di *S. stercoralis* in tutti i soggetti a rischio per l'elmintiasi (viaggi o provenienza da area a rischio moderato-alto o soggetti nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo; vedi tabella 2) e concomitante infezione da HTLV-1. (Grado di evidenza: IIa; grado di raccomandazione: B)
- È raccomandato ricercare HTLV-1 nei soggetti con strongiloidosi disseminata/iperinfestazione in assenza di altre cause evidenti di immunocompromissione. (Grado di evidenza: IIb; grado di raccomandazione: B)
- È consigliato ricercare HTLV-1 in caso di fallimento terapeutico per strongiloidosi. (Grado di evidenza: III; grado di raccomandazione: B)

STRONGILOIDOSI E HIV

Molti Paesi nel mondo ad alta prevalenza d'infezione da HIV sono anche endemici per la strongiloidosi; pertanto, la co-infezione non è infrequente. La correlazione tra le due condizioni non sembra essere però solo geografica, come evidenziato dalla revisione di Schär e colleghi (55) (OR 2.17, 95% CI: 1.18–4.01 per individui HIV-positivi rispetto ai controlli HIV-negativi).

Fino al 1987, la strongiloidosi disseminata appariva nell'elenco delle condizioni AIDS-definienti. Successivamente, si osservò come l'infezione avanzata da HIV solo raramente si accompagnasse alla disseminazione dello *S. stercoralis* (spesso in seguito a terapia con steroide per una concomitante pneumocistosi polmonare o in corso di chemioterapia per linfoma), evento invece paradossalmente più frequente in soggetti con HIV e stato immunitario conservato. Il meccanismo patogenetico ipotizzato, anche se ancora dibattuto, sembrerebbe quello di una maggiore risposta immunitaria Th2 dei soggetti AIDS, cioè nella maggiore produzione di alcune interleuchine (IL-4, IL-5, IL-13) e immunoglobuline (IgE) coinvolte nella risposta immunitaria contro l'elminta (130).

Viney e colleghi (131), analizzando campioni fecali e di sangue di una corte di 35 pazienti HIV-1 positivi in Uganda, rilevarono una correlazione inversa tra la conta dei linfociti CD4+ e la proporzione di vermi adulti nelle feci. Le conclusioni di tale studio sono tuttavia difficilmente interpretabili per due principali motivi: il riscontro di vermi adulti nelle feci si limita a rari casi di severa iperinfestazione (132) e nel testo mancano i dati relativi al numero assoluto di vermi adulti e larve fecali.

La sindrome da immunoricostruzione dopo inizio della terapia antiretrovirale appare fattore favorente la disseminazione elmintica (131), in misura comunque minore rispetto ad altre condizioni come la terapia steroidea e la co-infezione con HTLV-1.

RACCOMANDAZIONI

Strongiloidosi e HIV

- L'infezione da HIV non modifica i criteri di screening e trattamento validi per la popolazione generale. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione: B)

STRONGILOIDOSI E COVID-19

I soggetti ospedalizzati con polmonite da SARS-CoV-2 e fabbisogno di ossigeno terapia (anche a bassi flussi) vengono oggi routinariamente trattati con steroide sistemico (es. desametasone 6 mg al giorno o equivalente fino a 10 giorni) (133), al fine di interferire con la cascata citochinica responsabile del quadro sintomatologico e ridurre la mortalità.

Considerando la prevalenza stimata di strongiloidosi in Italia (per soggetti nati prima del 1952, 1% senza eosinofilia, 8% con eosinofilia) ed Europa (2.8%), l'età media dei pazienti italiani ospedalizzati per polmonite da SARS-CoV-2 e l'utilizzo secondo protocollo di steroide, il rischio di incorrere in iperinfestazione o forma disseminata di strongiloidosi non è trascurabile (134-138).

Tale rischio è naturalmente presente anche in soggetti più giovani che siano o migranti o viaggiatori da area a più alta endemia per l'elmintiasi.

Marchese e colleghi (139) hanno descritto il caso di una donna italiana di 59 anni che ha sviluppato una iperinfestazione da *S. stercoralis* in corso di trattamento con steroide sistemico e tocilizumab per una polmonite da SARS-CoV-2. Un caso simile è stato descritto da Lier e colleghi (140) per un uomo di 68 anni originario dell'Ecuador e residente in Connecticut (USA) che ha sviluppato una strongiloidosi disseminata con sepsi polimicrobica.

Nel paziente ospedalizzato con polmonite da SARS-CoV-2, sospettare una sindrome da iperinfestazione o disseminazione da *S. stercoralis* può non essere facile, in quanto la clinica può simulare l'andamento ingravescente del paziente con infezione da SARS-CoV-2 non controllata e l'eosinofilia può non essere presente. Inoltre, la sierologia potrebbe risultare falsamente negativa in caso di paziente immunocompromesso.

Stauffer e colleghi (141) hanno proposto una strategia per ridurre il rischio di iperinfestazione/disseminazione da *S. stercoralis* nel paziente con infezione da SARS-CoV-2. Gli autori indicano il trattamento empirico con IVM nei soggetti ospedalizzati con rischio moderato-alto di strongiloidosi e candidati o in corso di trattamento con desametasone sistemico. Lo screening sierologico, con eventuale trattamento dei soli casi probabili o accertati, viene invece suggerito nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 asintomatici o paucisintomatici, non candidati a steroide sistemico. Ci sono problemi pratici da considerare. In alcuni paesi IVM non è disponibile in commercio e il suo approvvigionamento dall'estero risulta talvolta difficile. I soggetti provenienti da aree endemiche per *Loa loa*, prima di assumere IVM, dovrebbero essere sottoposti a screening per microfilariemia diurna. La raccolta di campioni fecali nei pazienti ospedalizzati e talvolta critici in isolamento può non essere semplice. La manipolazione di campioni fecali per l'esecuzione di accertamenti parassitologici può porre problemi di biosicurezza in quanto nelle feci può essere ritrovato il virus SARS-CoV-2. La sierologia può non essere disponibile nella maggior parte dei centri e il risultato può impiegare alcuni giorni prima di essere disponibile.

L'effetto degli immunomodulatori utilizzati per COVID-19 (es. tocilizumab) sul rischio di disseminazione dello *Strongyloides* non è stato ancora stabilito.

RACCOMANDAZIONI

Strongiloidosi e COVID-19

- Nei soggetti a rischio di strongiloidosi (viaggi o provenienza da area a rischio moderato-alto o soggetti nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo; vedi tabella 2) e con polmonite da SARS-CoV-2 e candidati o in corso di trattamento con steroide sistemico, è raccomandato lo screening sierologico unitamente a un test coproparassitologico (colturale o PCR). (Grado di evidenza: III; grado di raccomandazione B)
- Nei soggetti a rischio di strongiloidosi (viaggi o provenienza da area a rischio moderato-alto o soggetti nati prima del 1952 in paesi che non siano a rischio nullo; vedi tabella 2) e con polmonite da SARS-CoV-2 e candidati o in corso di trattamento con steroide sistemico, per i quali le indagini diagnostiche non siano disponibili/eseguibili (sia per motivi di tempo che per motivi di risorse), considerare il trattamento empirico con IVM. (Grado di evidenza: IV; grado di raccomandazione C)

STRONGILOIDOSI E LEBBRA

I pazienti affetti da lebbra che presentano una leproreazione di tipo 1 (reazioni di reversione) o di tipo 2 (eritema nodoso leproso) necessitano di trattamenti immunosoppressivi prolungati con alto dosaggio di steroidi sistemici che, se somministrati in pazienti affetti da strongiloidosi non diagnosticata, possono determinare una iperinfestazione con esiti anche letali. Pur non sussistendo attualmente raccomandazioni definite, diversi autori consigliano in pazienti affetti da lebbra ed a rischio di strongiloidosi (viaggi o provenienza da area a rischio moderato-alto) lo screening sierologico o il trattamento empirico prima dell'esito dei risultati (142) (143).

STRONGILOIDOSI E INFEZIONI INVASIVE DA BATTERI D'ORIGINE ENTERICA

I risultati di un recente studio cross-sectional prospettico condotto dalle Malattie Infettive di Brescia con la collaborazione anche del Laboratorio di Microbiologia dell'Ospedale Negrar di Verona suggeriscono un nuovo ruolo della strongiloidosi cronica nel favorire le infezioni invasive da batteri di origine enterica anche in assenza di una evidente iperproliferazione e disseminazione larvale (144). Gli autori, considerando il relativo ridotto costo dei test diagnostici e il potenziale rischio di una strongiloidosi cronica non diagnosticata, raccomandano di cercare il parassita in tutti gli individui con infezione invasiva da batteri di origine enterica (soprattutto in presenza di localizzazione profonda di infezione come ascesso profondo, spondilodiscite, endocardite etc) qualora presentino fattori di rischio epidemiologico per l'elmintiasi (anziani italiani, migranti e viaggiatori internazionali soprattutto in caso di soggiorni ≥ 14 giorni continuativi in aree con prevalenza stimata per strongiloidosi $\geq 5\%$).

PREVENZIONE E SORVEGLIANZA

PREVENZIONE NEL VIAGGIATORE

- Non sono disponibili né vaccini né farmaci a scopo profilattico (145).
- In caso di soggiorno in area endemica, evitare il contatto tra cute e terreni potenzialmente contaminati (utilizzo di scarpe, utilizzo di guanti in caso di contatto reiterato con il terreno, teli per sdraiarsi) (145).
- Per la prevenzione della trasmissione sessuale si veda il paragrafo dedicato.

PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE SESSUALE

La strongiloidosi può essere trasmessa tramite pratiche sessuali che comportino il contatto con zona perianale e/o materiale fecale di individuo infetto (bocca-ano, dita-ano, penetrazione anale). Si raccomanda pertanto l'utilizzo di metodi di barriera in caso di attività sessuale a rischio (5, 61). I metodi di barriera sono peraltro necessari per prevenire tutte le infezioni sessualmente trasmissibili e andrebbero quindi sempre adottati.

GESTIONE DEL CASO IN AMBITO OSPEDALIERO/LUNGODEGENZA/COMUNITÀ

In ambito ospedaliero/lungodegenza/comunità la prevenzione della trasmissione della strongiloidosi si avvale di misure igieniche standard (guanti, camici, accurata igiene delle mani, igiene ambientale) (7, 146-148).

GESTIONE DEI CONTATTI STRETTI/CONVIVENTI/PARTNER SESSUALI

- I contatti stretti/conviventi/partner sessuali di caso accertato, in assenza di sintomatologia suggestiva per infezione e/o eosinofilia, andrebbero sottoposti a screening sierologico solo in caso di anamnesi positiva per esposizioni a rischio.
- I contatti stretti/conviventi/partner sessuali di caso probabile o accertato, in presenza di sintomatologia suggestiva per infezione e/o eosinofilia, andrebbero sottoposti a ricerca indiretta e diretta del parassita.

PREVENZIONE NELL'IMMUNODEPRESSO

Per prevenire l'acquisizione dell'infezione, tutti i soggetti dovrebbero adottare norme igieniche che riducano il rischio di esposizione a materiale fecale umano o animale. Tali accorgimenti, rivestono una particolare importanza per l'individuo immunodepresso o per il quale si preveda uno stato di immunodepressione, in considerazione del rischio di incorrere in strongiloidosi complicata, anche mortale. In particolare:

- Evitare di camminare a piedi nudi su terreni potenzialmente contaminati;
- lavare prontamente qualunque parte del corpo che venga a contatto con suolo potenzialmente contaminato;
- accurato lavaggio delle mani, in particolare prima dei pasti e dopo contatto con animali (19, 43, 149).

PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE TRAMITE TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO

- Sottoporre ad indagine sierologica per *S. stercoralis* i candidati donatori (viventi e deceduti) di organo solido che presentino fattori di rischio epidemiologici e/o non altrimenti spiegata eosinofilia periferica e/o anamnesi positiva per pregressa strongiloidosi e non documentato trattamento (51).
- I donatori viventi di organo solido sieropositivi per *S. stercoralis* (sintomatici o asintomatici) prima della donazione devono essere adeguatamente trattati (19, 52). La donazione d'organo non è vincolata al controllo sierologico di avvenuta eradicazione, bensì all'avvenuto trattamento antielmintico (113).
- Sottoporre a trattamento i riceventi di trapianto di organo solido il cui donatore sia risultato sieropositivo per strongiloidosi e di cui non sia documentato un avvenuto trattamento (113) o con fattori di rischio epidemiologici per strongiloidosi ma con sierologia non nota (52). Il trattamento dovrà essere somministrato quanto prima dopo il trapianto (52, 114).

APPROCCIO "ONE HEALTH"

S. stercoralis è considerato un nematode con potenziale zoonotico (4). Gli esseri umani ed i cani sembrano essere gli ospiti principali del parassita, anche se recentemente sono stati riportati alcuni casi di infezione anche nel gatto (150). La trasmissione sperimentale dell'elminta da uomo a cane è stata dimostrata e casi di infezione sono stati recentemente riportati in cani presenti nel territorio europeo (151-153).

Al fine di meglio indagare la possibilità di cross-infezione, sono state condotte indagini genetiche su ceppi dell'elminta isolati da uomini e cani (154, 155). Da questi studi è risultato che esistono almeno 2 diversi gruppi di *S. stercoralis*, uno capace di infettare sia cani che animali (tipo A), l'altro cane-specifico (tipo B). L'ipotesi, non ancora dimostrata, è che *S. stercoralis* di tipo A si sia originariamente evoluto da un parassita del cane, acquisendo solo successivamente la capacità di infettare l'uomo.

La presenza dell'elminta nelle aree pubbliche come i parchi è legata alla presenza di feci di cane o uomo e alla contaminazione accidentale dei terreni da parte delle acque di scarico. L'ambiente rappresenta pertanto un

potenziale reservoir sia per l'uomo che per cani e gatti (149). Il successo nel controllo di questa elmintiasi sembra infine essere vincolato ad un approccio "one health", che comprenda il trattamento congiunto dell'uomo e del reservoir ambientale (animali, suolo) (156).

Nel 2020 la strongiloidosi è diventata target dei programmi di mass drug administration (MDA) per il controllo delle geelmintiasi dell'OMS (157).

NOTIFICA

La strongiloidosi in Italia è compresa nella classe V di notifica (158). Pertanto, a meno che non si verifichi un focolaio epidemico che richieda il passaggio a classe IV (segnalazione dal medico all'unità sanitaria locale entro ventiquattro ore), le unità sanitarie locali comunicheranno annualmente il riepilogo di tali malattie alla Regione e questa al Ministero per le vie ordinarie (158).

RACCOMANDAZIONI

Prevenzione

- L'infezione da *S. stercoralis* si previene adottando tutti gli accorgimenti che limitino il contatto tra parti del corpo scoperte e terreno potenzialmente contaminato da materiale fecale umano o animale. Tali accorgimenti sono in particolar modo raccomandati nel soggetto immunodepresso o candidato ad immunodepressione, a rischio cioè di strongiloidosi complicata a possibile esito fatale. (Grado di evidenza Ia; grado di raccomandazione A)

BIBLIOGRAFIA

1. Buonfrate D, Bisanzio D, Giorli G, Odermatt P, Fürst T, Greenaway C, et al. The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Pathogens*. 2020;9(6).
2. Buonfrate D, Baldissera M, Abrescia F, Bassetti M, Caramaschi G, Giobbia M, et al. Epidemiology of *Strongyloides stercoralis* in northern Italy: results of a multicentre case-control study, February 2013 to July 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016;21(31).
3. Ottino L, Buonfrate D, Paradies P, Bisoffi Z, Antonelli A, Rossolini GM, et al. Autochthonous Human and Canine *Strongyloides stercoralis* Infection in Europe: Report of a Human Case in An Italian Teen and Systematic Review of the Literature. *Pathogens*. 2020;9(6).
4. Thamsborg SM, Ketzis J, Horii Y, Matthews JB. *Strongyloides* spp. infections of veterinary importance. *Parasitology*. 2017;144(3):274-84.
5. Fernández-Huerta M, Zarzuela F, Barberá MJ, Arando M, Esperalba J, Rodríguez V, et al. Sexual Transmission of Intestinal Parasites and Other Enteric Pathogens among Men Who Have Sex with Men Presenting Gastrointestinal Symptoms in an STI Unit in Barcelona, Spain: A Cross-Sectional Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(6):1388-91.
6. Despommier DD, Griffin DO, Gwadz RW, Hotez PJ. *Parasitic Diseases 7th Edition: Independently Published*; 2019.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Strongyloides* 2020 [Available from: https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html].
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. 2018.
9. Loescher TB, GD. *Tropenmedizin in Klinik und Praxis* 2010.
10. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(4):458-63.
11. Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*. 2017;144(3):263-73.
12. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, et al. Strongyloidiasis--an insight into its global prevalence and management. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8):e3018.
13. Hotez PJ, Gilman RH. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*: Elsevier; 2019.
14. Nuesch R, Zimmerli L, Stockli R, Gyr N, Christoph Hatz FR. Imported strongyloidosis: a longitudinal analysis of 31 cases. *J Travel Med*. 2005;12(2):80-4.
15. Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale. Orientamenti diagnostici e terapeutici in patologia di importazione. 2017. p. 258-62.
16. Mehta RK, Shah N, Scott DG, Grattan CE, Barker TH. Case 4. Chronic urticaria due to strongyloidiasis. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(1):84-5.
17. Sen P, Gil C, Estrellas B, Middleton JR. Corticosteroid-induced asthma: a manifestation of limited hyperinfection syndrome due to *Strongyloides stercoralis*. *South Med J*. 1995;88(9):923-7.
18. Leder K, Weller PF. UpToDate. Strongyloidiasis. 2020.
19. La Hoz RM, Morris MI. Intestinal parasites including *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Giardia*, and *Microsporidia*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides*, *Schistosomiasis*, and *Echinococcus*: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13618.
20. Gonzalez-Ramos J, Alonso-Pacheco ML, Mora-Rillo M, Herranz-Pinto P. Need to screen for Chagas disease and *Strongyloides* infestation in non-endemic countries prior to treatment with biologics. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(4):373-5.
21. Hashiba Y, Umekita K, Minami H, Kawano A, Nagayasu E, Maruyama H, et al. *Strongyloides stercoralis* colitis in a patient positive for human T-cell leukaemia virus with rheumatoid arthritis during an anti-rheumatic therapy: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021;5(1):16-21.
22. Richards C, Penner J, Colmegna I, Loewen H, Melaku Z, Melkie A, et al. Methotrexate exposure and risk of strongyloidiasis. *Trop Med Int Health*. 2019;24(9):1032-41.
23. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S21-S40.

24. AIFA. Omalizumab 2022 [Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004789_036892_RCP.pdf&sys=m0b113.
25. AIFA. Mepolizumab 2022 [Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003438_044648_RCP.pdf&sys=m0b113.
26. AIFA. Reslizumab 2018 [Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002351_044992_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
27. AIFA. Benralizumab 2022 [Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000690_045931_RCP.pdf&sys=m0b113.
28. AIFA. Dupilumab 2023 [Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003792_045676_RCP.pdf&sys=m0b113.
29. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, Maruri BT, Rodari P, Castelli F, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(11):1181-90.
30. Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, Kain KC. Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66(6):749-52.
31. Salvador F, Sulleiro E, Sanchez-Montalva A, Saugar JM, Rodriguez E, Pahissa A, et al. Usefulness of *Strongyloides stercoralis* serology in the management of patients with eosinophilia. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):830-4.
32. Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti ed il contrasto delle malattie della Povertà, Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di medicina delle Migrazioni. I controlli alla frontiera La frontiera dei controlli LG salute migranti. 2017.
33. Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, et al. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. *Cmaj*. 2011;183(12):E824-925.
34. Chaves NJ, Paxton GA, Biggs BA, Thambiran A, Gardiner J, Williams J, et al. The Australasian Society for Infectious Diseases and Refugee Health Network of Australia recommendations for health assessment for people from refugee-like backgrounds: an abridged outline. *Med J Aust*. 2017;206(7):310-5.
35. Agbata EN, Morton RL, Bisoffi Z, Bottieau E, Greenaway C, Biggs BA, et al. Effectiveness of Screening and Treatment Approaches for Schistosomiasis and Strongyloidiasis in Newly-Arrived Migrants from Endemic Countries in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1).
36. Zammarchi L, Tilli M, Botta A, Buonfrate D, Bartoloni A, Boccalini S. Strategies for management of strongyloidiasis in migrants from Sub-Saharan Africa recently arrived in Italy: A cost-effectiveness analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101561.
37. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center Emerging Zoonotic Infectious Diseases, Division of Global Migration and Quarantine. Presumptive Treatment and Screening for Strongyloidiasis, Infections Caused by Other Soil Transmitted Helminths, and Schistosomiasis Among Newly Arrived Refugees. 2018.
38. Maskery B, Coleman MS, Weinberg M, Zhou W, Rotz L, Klosovsky A, et al. Economic Analysis of the Impact of Overseas and Domestic Treatment and Screening Options for Intestinal Helminth Infection among US-Bound Refugees from Asia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004910.
39. Muennig P, Pallin D, Challah C, Khan K. The cost-effectiveness of ivermectin vs. albendazole in the presumptive treatment of strongyloidiasis in immigrants to the United States. *Epidemiol Infect*. 2004;132(6):1055-63.
40. Requena-Mendez A, Buonfrate D, Gomez-Junyent J, Zammarchi L, Bisoffi Z, Munoz J. Evidence-Based Guidelines for Screening and Management of Strongyloidiasis in Non-Endemic Countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(3):645-52.
41. Boggild AK, Libman M, Greenaway C, McCarthy AE. CATMAT statement on disseminated strongyloidiasis: Prevention, assessment and management guidelines. *Can Commun Dis Rep*. 2016;42(1):12-9.
42. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S21-s40.
43. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(Rr-10):1-125, ce1-7.

44. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
45. Clemente WT, Pierrotti LC, Abdala E, Morris MI, Azevedo LS, López-Vélez R, et al. Recommendations for Management of Endemic Diseases and Travel Medicine in Solid-Organ Transplant Recipients and Donors: Latin America. *Transplantation*. 2018;102(2):193-208.
46. Schwartz BS, Mawhorter SD. Parasitic infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:280-303.
47. Cappella ED, Piscaglia AC, Cadioli A, Manoni S, Silva R, Buonfrate D. *Strongyloides stercoralis* infection in San Marino Republic: first epidemiological data from an observational study. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e211.
48. Kaya F, Inkaya AC, Ertenli AI, Abbasoglu O, Aksoy S, Akyon Yilmaz Y, et al. The investigation of *Strongyloides stercoralis* seroprevalence in immunosuppressed patients in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2019;49(1):16-9.
49. Martinez-Perez A, Lopez-Velez R. Is strongyloidiasis endemic in Spain? *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(2):e0003482.
50. Winnicki W, Eder M, Mazal P, Mayer FJ, Sengolge G, Wagner L. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection and hyperinfection syndrome among renal allograft recipients in Central Europe. *Sci Rep*. 2018;8(1):15406.
51. Hayes J, Nellore A. Management of *Strongyloides* in Solid Organ Transplant Recipients. *Infectious disease clinics of North America*. 2018;32(3):749-63.
52. Camargo JF, Simkins J, Anjan S, Guerra G, Vianna R, Salama S, et al. Implementation of a *Strongyloides* screening strategy in solid organ transplant donors and recipients. *Clin Transplant*. 2019;33(4):e13497.
53. Dong MD, Karsenti N, Lau R, Ralevski F, Cheema K, Burton L, et al. Strongyloidiasis in Ontario: Performance of diagnostic tests over a 14-month period. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14(6):625-9.
54. Peixoto D, Prestes DP. Parasitic Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient, Including Toxoplasmosis and Strongyloidiasis. *Infectious disease clinics of North America*. 2019;33(2):567-91.
55. Schär F, Trostdorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2288.
56. Schär F, Giardina F, Khieu V, Muth S, Vounatsou P, Marti H, et al. Occurrence of and risk factors for *Strongyloides stercoralis* infection in South-East Asia. *Acta Trop*. 2016;159:227-38.
57. Al-Mekhlafi HM, Nasr NA, Lim YAL, Elyana FN, Sady H, Atroosh WM, et al. Prevalence and risk factors of *Strongyloides stercoralis* infection among Orang Asli schoolchildren: new insights into the epidemiology, transmission and diagnosis of strongyloidiasis in Malaysia. *Parasitology*. 2019;146(12):1602-14.
58. Khieu V, Schär F, Marti H, Bless PJ, Char MC, Muth S, et al. Prevalence and risk factors of *Strongyloides stercoralis* in Takeo Province, Cambodia. *Parasit Vectors*. 2014;7:221.
59. Suntaravitun P, Dokmaikaw A. Prevalence of Intestinal Parasites and Associated Risk Factors for Infection among Rural Communities of Chachoengsao Province, Thailand. *Korean J Parasitol*. 2018;56(1):33-9.
60. Barroso M, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Bosch-Nicolau P, Molina I. *Strongyloides stercoralis* infection: A systematic review of endemic cases in Spain. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(3):e0007230.
61. Sorvillo F, Mori K, Sewake W, Fishman L. Sexual transmission of *Strongyloides stercoralis* among homosexual men. *Br J Vener Dis*. 1983;59(5):342.
62. Mendonca SC, Goncalves-Pires Mdo R, Rodrigues RM, Ferreira A, Jr., Costa-Cruz JM. Is there an association between positive *Strongyloides stercoralis* serology and diabetes mellitus? *Acta Trop*. 2006;99(1):102-5.
63. Salvador F, Treviño B, Chamorro-Tojeiro S, Sánchez-Montalvá A, Herrero-Martínez JM, Rodríguez-Guardado A, et al. Imported strongyloidiasis: Data from 1245 cases registered in the +REDIVI Spanish Collaborative Network (2009-2017). *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(5):e0007399.
64. Ming DK, Armstrong M, Lowe P, Chiodini PL, Doherty JF, Whitty CJM, et al. Clinical and Diagnostic Features of 413 Patients Treated for Imported Strongyloidiasis at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(2):428-31.
65. Reinehr CPH, Barone CR, Napolini AP, Cartell A, Bakos RM. Image Gallery: Periumbilical purpura: a dermatological clue for disseminated strongyloidiasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):e145.
66. Venturini E, Fusani L, Mantella A, Bianchi L, Antonelli A, Montagnani C, et al. Strongyloidiasis in Children Outside the Tropics: Do We Need to Increase Awareness? *Microorganisms*. 2021;9(9).
67. Korenaga M, Bruschi F. *Strongyloides*. In: Bruschi F, editor. *The helminth infections and their impact on global public health*. in press. 2nd ed. Wien: Springer; 2021.

68. Anjum HL, M.; Pasko, J.; Ravin, KA. Transmission of *Strongyloides stercoralis* through transplantation of solid organs.: Centers for Disease Control and Prevention; 2013 [Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6214a2.htm>].
69. Arifin N, Hanafiah KM, Ahmad H, Noordin R. Serodiagnosis and early detection of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):371-8.
70. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Cinquini M, Cruciani M, Fittipaldo A, et al. Accuracy of molecular biology techniques for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection-A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(2):e0006229.
71. Dacal E, Saugar JM, Soler T, Azcárate JM, Jiménez MS, Merino FJ, et al. Parasitological versus molecular diagnosis of strongyloidiasis in serial stool samples: how many? *J Helminthol*. 2018;92(1):12-6.
72. Koller T, Hahn A, Altangerel E, Verweij JJ, Landt O, Kann S, et al. Comparison of commercial and in-house real-time PCR platforms for 15 parasites and microsporidia in human stool samples without a gold standard. *Acta Trop*. 2020;207:105516.
73. Autier B, Gangneux JP, Robert-Gangneux F. Evaluation of the Allplex GI-Helminth(I) Assay, the first marketed multiplex PCR for helminth diagnosis. *Parasite*. 2021;28:33.
74. Hoffmann T, Hahn A, Verweij JJ, Leboulle G, Landt O, Strube C, et al. Differing Effects of Standard and Harsh Nucleic Acid Extraction Procedures on Diagnostic Helminth Real-Time PCRs Applied to Human Stool Samples. *Pathogens*. 2021;10(2).
75. Paula FM, Malta FM, Corral MA, Marques PD, Gottardi M, Meisel DM, et al. DIAGNOSIS OF *Strongyloides stercoralis* INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS BY SEROLOGICAL AND MOLECULAR METHODS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58:63.
76. Luvira V, Trakulhun K, Mungthin M, Naaglor T, Chantawat N, Pakdee W, et al. Comparative Diagnosis of Strongyloidiasis in Immunocompromised Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(2):401-4.
77. Krolewiecki AJ, Koukounari A, Romano M, Caro RN, Scott AL, Fleitas P, et al. Transrenal DNA-based diagnosis of *Strongyloides stercoralis* (Grassi, 1879) infection: Bayesian latent class modeling of test accuracy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006550.
78. Formenti F, La Marca G, Perandin F, Pajola B, Romano M, Santucci B, et al. A diagnostic study comparing conventional and real-time PCR for *Strongyloides stercoralis* on urine and on faecal samples. *Acta Trop*. 2019;190:284-7.
79. Gorgani-Firouzjaee T, Kalantari N, Javanian M, Ghaffari S. *Strongyloides stercoralis*: detection of parasite-derived DNA in serum samples obtained from immunosuppressed patients. *Parasitol Res*. 2018;117(9):2927-32.
80. Buonfrate D, Perandin F, Formenti F, Bisoffi Z. A retrospective study comparing agar plate culture, indirect immunofluorescence and real-time PCR for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Parasitology*. 2017;144(6):812-6.
81. Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, Albonico M, et al. Accuracy of five serologic tests for the follow-up of *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(2):e0003491.
82. Bisoffi Z, Buonfrate D, Sequi M, Mejia R, Cimino RO, Krolewiecki AJ, et al. Diagnostic accuracy of five serologic tests for *Strongyloides stercoralis* infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(1):e2640.
83. Comitato di Studio per la Parassitologia dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani. PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE PARASSITOSI INTESTINALI 2022 [Available from: <http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2022/03/Percorso-diagnostico-delle-Parassitosi-Intestinali.pdf>].
84. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1044.
85. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):827-34.
86. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, White AC, Jr., Terashima A, Samalvides F, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):Cd007745.
87. Suputtamongkol Y, Kungpanichkul N, Silpasakorn S, Beeching NJ. Efficacy and safety of a single-dose veterinary preparation of ivermectin versus 7-day high-dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(1):46-9.
88. Torres JR, Isturiz R, Murillo J, Guzman M, Contreras R. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clin Infect Dis*. 1993;17(5):900-2.
89. Tarr PE, Miele PS, Peregoy KS, Smith MA, Neva FA, Lucey DR. Case report: Rectal administration of ivermectin to a patient with *Strongyloides* hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(4):453-5.

90. Bogoch I, Khan K, Abrams H, Nott C, Leung E, Fleckenstein L, et al. Failure of ivermectin per rectum to achieve clinically meaningful serum levels in two cases of *Strongyloides* hyperinfection. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(1):94-6.
91. Barrett J, Broderick C, Soulsby H, Wade P, Newsholme W. Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):220-5.
92. van Westerloo DJ, Landman GW, Prichard R, Lespine A, Visser LG. Persistent coma in *Strongyloides* hyperinfection syndrome associated with persistently increased ivermectin levels. *Clin Infect Dis.* 58. United States 2014. p. 143-4.
93. Merck. Stromectol. Package insert. 2018.
94. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, Kobylinski KC, Monteiro W, Rabinovich NR, et al. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(1):e92-e100.
95. Rodari P, Buonfrate D, Pomari E, Lunardi G, Bon I, Bisoffi Z, et al. Ivermectin concentration in breastmilk of a woman with *Strongyloides stercoralis* and human T-lymphotropic virus-I co-infection. *Acta Trop.* 2020;202:105249.
96. World Health Organization. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: coordinated use of antihelminthic drugs in control interventions : a manual for health professionals and programme managers. 2006.
97. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans--a mini-review. *Aaps j.* 2008;10(1):42-6.
98. Wimmersberger D, Coulibaly JT, Schulz JD, Puchkow M, Huwyler J, N'Gbesso Y, et al. Efficacy and Safety of Ivermectin Against *Trichuris trichiura* in Preschool-aged and School-aged Children: A Randomized Controlled Dose-finding Trial. *Clin Infect Dis.* 2018;67(8):1247-55.
99. Ständer S, Kirschstein DJ, Kohl-Sobania M, Zillikens D, Ludwig RJ, Anemüller W. Effectiveness and adverse events of ivermectin treatment for scabies in 30 infant patients: report from a German single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e736-e7.
100. Levy M, Martin L, Bursztejn AC, Chiaverini C, Miquel J, Mahé E, et al. Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):1003-6.
101. Wilson A, Fearon D. Paediatric Strongyloidiasis in Central Australia. *Trop Med Infect Dis.* 2018;3(2).
102. Jittamala P, Monteiro W, Smit MR, Pedrique B, Specht S, Chaccour CJ, et al. A systematic review and an individual patient data meta-analysis of ivermectin use in children weighing less than fifteen kilograms: Is it time to reconsider the current contraindication? *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(3):e0009144.
103. Clinic M. Ivermectin. Oral Route. Before Using. 2020.
104. Gilbert BW, Slechta J. A Case of Ivermectin-Induced Warfarin Toxicity: First Published Report. *Hosp Pharm.* 2018;53(6):393-4.
105. Makenga Bof JC, Muteba D, Mansiangi P, Ilunga-Ilunga F, Coppieters Y. Analysis of severe adverse effects following community-based ivermectin treatment in the Democratic Republic of Congo. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):49.
106. Shu EN, Onwujekwe EO, Okonkwo PO. Do alcoholic beverages enhance availability of ivermectin? *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(5):437-8.
107. Barkwell R, Shields S. Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet.* 349. England 1997. p. 1144-5.
108. Smit MR, Ochomo EO, Waterhouse D, Kwambai TK, Abong'o BO, Bousema T, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of High-Dose Ivermectin with Dihydroartemisinin-Piperaquine on Mosquitocidal Activity and QT-Prolongation (IVERMAL). *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(2):388-401.
109. Boussinesq M. Loiasis: new epidemiologic insights and proposed treatment strategy. *J Travel Med.* 2012;19(3):140-3.
110. Wanji S, Eyong EJ, Tendongfor N, Ngwa CJ, Esuka EN, Kengne-Ouafo AJ, et al. Ivermectin treatment of *Loa loa* hyper-microfilaraemic baboons (*Papio anubis*): Assessment of microfilarial load reduction, haematological and biochemical parameters and histopathological changes following treatment. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):e0005576.
111. U.S. Department of Health Human Services, Centers for Disease Control Prevention, National Center for Emerging Zoonotic Infectious Diseases, Division of Global Migration Quarantine. Guidelines for Overseas Presumptive Treatment of Strongyloidiasis, Schistosomiasis, and Soil-transmitted Helminth Infections for Refugees Resettling to the United States. 2019.

112. Eperon G, Turret J, Ailioaie O, Paris L, Mercadal L, Mayaux J, et al. Severe Strongyloidiasis in Solid Organ Transplant Recipients: Should We Preventively Treat the Recipient, the Donor, or Both? *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(4):941-4.
113. Levi ME, Kumar D, Green M, Ison MG, Kaul D, Michaels MG, et al. Considerations for screening live kidney donors for endemic infections: a viewpoint on the UNOS policy. *Am J Transplant.* 2014;14(5):1003-11.
114. Abanyie FA, Gray EB, Delli Carpini KW, Yanofsky A, McAuliffe I, Rana M, et al. Donor-derived *Strongyloides stercoralis* infection in solid organ transplant recipients in the United States, 2009-2013. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1369-75.
115. Wikman-Jorgensen PE, Llenas-Garcia J, Shedrawy J, Gascon J, Muñoz J, Bisoffi Z, et al. Cost-effectiveness of different strategies for screening and treatment of *Strongyloides stercoralis* in migrants from endemic countries to the European Union. *BMJ Glob Health.* 2020;5(5).
116. Agenzia Italiana del Farmaco. Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore Iverscab 3 mg compresse 2021 [Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003295_048540_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113].
117. SCIMMIA: Saper Come Impostare al Meglio il Miglior Antimicrobico. Farmaci antimicrobici [versione 3.01]:[Available from: <https://www.infettivibrescia.it/SCIMMIA>].
118. Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, Gotuzzo E, Muñoz J. The laboratory diagnosis and follow-up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e2002.
119. Schär F, Hattendorf J, Khieu V, Muth S, Char MC, Marti HP, et al. *Strongyloides stercoralis* larvae excretion patterns before and after treatment. *Parasitology.* 2014;141(7):892-7.
120. Verweij JJ, Stensvold CR. Molecular testing for clinical diagnosis and epidemiological investigations of intestinal parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):371-418.
121. Repetto SA, Ruybal P, Batalla E, López C, Fridman V, Sierra M, et al. Strongyloidiasis Outside Endemic Areas: Long-term Parasitological and Clinical Follow-up After Ivermectin Treatment. *Clin Infect Dis.* 2018;66(10):1558-65.
122. European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. 2015.
123. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Istúriz RE. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infectious disease clinics of North America.* 2000;14(1):211-39, x-xi.
124. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(1):146-9.
125. Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, Gam AA, Vogel P, Terry SI, et al. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. *J Infect Dis.* 1994;169(3):692-6.
126. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol.* 2004;26(11-12):487-97.
127. Malpica L, White AC, Jr., Leguia C, Freundt N, Barros N, Chian C, et al. Regulatory T cells and IgE expression in duodenal mucosa of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type 1 co-infected patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(6):e0007415.
128. Quintero O, Berini CA, Waldbaum C, Avagnina A, Juarez M, Repetto S, et al. Importance of a Rapid and Accurate Diagnosis in *Strongyloides stercoralis* and Human T-Lymphotropic Virus 1 Co-infection: A Case Report and Review of the Literature. *Front Microbiol.* 2017;8:2346.
129. Sato Y, Shiroma Y, Kiyuna S, Toma H, Kobayashi J. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-1 infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88(1):59.
130. Marcos LA, Terashima A, Dupont HL, Gotuzzo E. *Strongyloides* hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(4):314-8.
131. Viney ME, Brown M, Omoding NE, Bailey JW, Gardner MP, Roberts E, et al. Why does HIV infection not lead to disseminated strongyloidiasis? *J Infect Dis.* 2004;190(12):2175-80.
132. Page W, Judd JA, Bradbury RS. The Unique Life Cycle of *Strongyloides stercoralis* and Implications for Public Health Action. *Trop Med Infect Dis.* 2018;3(2).
133. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. 2020.
134. Machado ER, Carlos D, Sorgi CA, Ramos SG, Souza DI, Soares EG, et al. Dexamethasone effects in the *Strongyloides venezuelensis* infection in a murine model. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(6):957-66.
135. Ghosh K. *Strongyloides stercoralis* septicaemia following steroid therapy for eosinophilia: report of three cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(11):1163-5.

136. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis.* 2013;13:78.
137. Fardet L, Génereau T, Poirot JL, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J Infect.* 2007;54(1):18-27.
138. Asdamongkol N, Pornsuriyasak P, Sungkanuparph S. Risk factors for strongyloidiasis hyperinfection and clinical outcomes. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health.* 2006;37(5):875-84.
139. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, Castelnuovo F, Cristini G, Matteelli A, et al. *Strongyloides* infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection.* 2021;49(3):539-42.
140. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, Paulson N, McManus D, Campbell S, et al. Case Report: Disseminated Strongyloidiasis in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1590-2.
141. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and Dexamethasone: A Potential Strategy to Avoid Steroid-Related *Strongyloides* hyperinfection. *Jama.* 2020;324(7):623-4.
142. Darlong J. *Strongyloides* hyper infection in a steroid dependent leprosy patient. *Lepr Rev.* 2016;87(4):536-42.
143. Prabha N, Chhabra N. Prevention of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in leprosy patients on long-term steroid therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(6):709-11.
144. Gardini G. *Strongyloides stercoralis* infection: an underlying cause of invasive bacterial infections of enteric origin in elderly Italians, migrants and international travelers.: University of Brescia; 2022.
145. Straily A, Herwaldt BL, Montgomery S. Strongyloidiasis. In "Yellow Book". 2020.
146. Notes from the field: *Strongyloides* infection among patients at a long-term care facility-Florida, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(42):844.
147. Jones JM, Hill C, Briggs G, Gray E, Handali S, McAuliffe I, et al. Notes from the Field: Strongyloidiasis at a Long-Term-Care Facility for the Developmentally Disabled - Arizona, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(23):608-9.
148. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. 2007.
149. Jariwala S, Redding L, Hewitt D. The severely under-recognized public health risk of strongyloidiasis in North American cities-A One Health approach. *Zoonoses Public Health.* 2017;64(8):579-88.
150. Wulcan JM, Dennis MM, Ketzis JK, Bevelock TJ, Verocai GG. *Strongyloides* spp. in cats: a review of the literature and the first report of zoonotic *Strongyloides stercoralis* in colonic epithelial nodular hyperplasia in cats. *Parasit Vectors.* 2019;12(1):349.
151. Basso W, Grandt LM, Magnenat AL, Gottstein B, Campos M. *Strongyloides stercoralis* infection in imported and local dogs in Switzerland: from clinics to molecular genetics. *Parasitol Res.* 2019;118(1):255-66.
152. Paradies P, Iarussi F, Sasanelli M, Capogna A, Lia RP, Zucca D, et al. Occurrence of strongyloidiasis in privately owned and sheltered dogs: clinical presentation and treatment outcome. *Parasit Vectors.* 2017;10(1):345.
153. Riggio F, Mannella R, Ariti G, Perrucci S. Intestinal and lung parasites in owned dogs and cats from central Italy. *Vet Parasitol.* 2013;193(1-3):78-84.
154. Beknazarova M, Barratt JLN, Bradbury RS, Lane M, Whiley H, Ross K. Detection of classic and cryptic *Strongyloides* genotypes by deep amplicon sequencing: A preliminary survey of dog and human specimens collected from remote Australian communities. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(8):e0007241.
155. Nagayasu E, Aung M, Hortiwakul T, Hino A, Tanaka T, Higashiarakawa M, et al. A possible origin population of pathogenic intestinal nematodes, *Strongyloides stercoralis*, unveiled by molecular phylogeny. *Sci Rep.* 2017;7(1):4844.
156. Beknazarova M, Whiley H, Ross K. Mass drug administration for the prevention human strongyloidiasis should consider concomitant treatment of dogs. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(8):e0005735.
157. World Health Organization (WHO). 2030 targets for soil-transmitted helminthiasis control programmes 2020 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330611>].
158. Ministero della Salute. Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse. 1991.